

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1900-1901. — N° 7

L'ACÉTONURIE

ET

SON TRAITEMENT

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 10 Novembre 1900

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

COMÉ FERRAN

Aide de clinique à la Faculté

Né à Sathonay (Ain), le 15 septembre 1873



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

Ancienne Maison A. WALTENER

14, rue Bellecordière, 14

—
1900

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1900-1901. — N° 7

L'ACÉTONURIE

ET

SON TRAITEMENT

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 10 Novembre 1900

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

COMÉ FERRAN

Aide de clinique à la Faculté

Né à Sathonay (Ain), le 15 septembre 1873



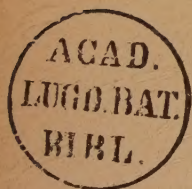
LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

Ancienne Maison A. WALTENER

14, rue Bellecordière, 14

1900



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET	DOYEN.
LACASSAGNE.....	ASSESEUR.
CROLAS.....	QUESTEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU, BERNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	{	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.....		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		BARD.
Clinique ophtalmologique.....		OLLIER.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques...		PONCET.
Clinique des Maladies mentales		FOCHIER.
Physique médicale		GAYET.
Chimie médicale et pharmaceutique....		GAILLETON.
Chimie organique et Toxicologie.....		PIERRET.
Matière médicale et Botanique.....		MONOYER.
Parasitologie		HUGOUNENQ.
Anatomie.....		CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie.....		FLORENCE.
Physiologie.....		LORTET.
Pathologie interne.....		TESTUT.
Pathologie externe		RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales		MORAT.
Anatomie pathologique.....		TEISSIER.
Médecine opératoire.....		AUGAGNEUR.
Médecine expérimentale et comparée.....		MAYET.
Médecine légale		TRIPPIER.
Hygiène.....		POLLOSSON (M.).
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie.....		LACASSAGNE.
		COURMONT.
		SOULIER.
		CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes.....	M. LAROYENNE.
---------------------------------------	---------------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants	MM. WEILL,	agrégé.
Maladies des voies urinaires.....	CHANDELUX,	—
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,	—
Accouchements.....	POLLOSSON (A.),	—
Propédeutique médicale	ROQUE,	—
Propédeutique chirurgicale.....	GANGOLPHE,	—
Botanique.....	BEAUVISAGE,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	CONDAMIN.	VALLAS.	PAVIOT.
ROQUE.	DEVIC.	SIRAUD.	NOVÉ-JOSSERAND.
ROUX.	COLLET.	DURAND.	BERARD.
POLLOSSON (A.)	BOYER.	DOYON.	SAMBUC.
ROCHET.	BARRAL.	PIC.	BORDIER.
ROLLET.	MOREAU.		

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. LÉPINE, Président ; M. LANNOIS, Assesseur ;
MM. WEILL et PAVIOT, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Nous sommes heureux, en terminant ce modeste travail d'apporter ce faible témoignage de notre profonde affection à notre premier maître, à celui que nous ne pourrons jamais assez remercier: à notre père. Il a fait plus que consacrer à notre éducation les trésors de son cœur et de sa vaste érudition, il nous a fait comprendre toute la noblesse de notre profession en nous mettant sous les yeux un exemple incessant de recherche passionnée de la vérité, de dignité professionnelle, d'indépendance de caractère et de rigoureuse probité scientifique.

Nous aurions voulu dédier ce travail à notre maître, M. le professeur Lépine, mais cette question ne l'a-t-il pas fait sienne depuis longtemps par une longue suite d'admirables travaux? Il nous a prodigué les ressources de sa clinique et de ses laboratoires et nous a assisté de ses conseils, nous sommes heureux de lui en exprimer ici toute notre reconnaissance.

Que M. le docteur Lannois veuille bien nous permettre de venir lui apporter l'assurance de toute

notre gratitude. Nous avons été heureux de l'honneur qu'il nous a fait en nous admettant auprès de lui, nous permettant de profiter ainsi d'une manière incessante des ressources de son inépuisable savoir et de tant de conseils précieux dont il ne cesse de nous combler ; nous pouvons, à juste titre, nous glorifier d'un tel enseignement.

INTRODUCTION

DE L'ACÉTONURIE

La nutrition est caractérisée par un double mouvement interne de composition et de décomposition, à la fois général et continu. Cette définition de Blainville caractérise bien ces deux mouvements primordiaux de l'organisme, assimilation des matériaux nutritifs, expulsion des résidus inutiles. Ces matières résiduelles produisent d'incessantes transformations biochimiques, sont pour la plupart douées d'une grande toxicité. Produits plus ou moins instables, ils entravent l'ensemble des actes organiques, altérant, par leur rétention, la vie intra-cellulaire, pour produire de nouvelles intoxications.

L'organisme est donc toujours en imminence d'empoisonnement ; il soutient une lutte perpétuelle contre l'intoxication qui, à la moindre défaillance, au moindre état défectueux un peu prolongé, ne tarde pas à engendrer un véritable état pathologique.

Mais les moyens de défense sont multiples pour l'élimination de ces résidus des échanges physiologiques, les uns sont neutralisés par l'organisme lui-même, ou par des sécrétions glandulaires, peu connues encore, d'autres sont détruits par des viscères comme le foie, le plus grand nombre est simplement expulsé par filtration, par des émonctoires épithéliaux, comme le rein, le poumon ou la sueur.

Cette élimination même, est pour nous un précieux renseignement sur l'état des échanges intra-organiques ; c'est elle qui nous permet de suivre la marche des réactions de la vie intra-cellulaire, par l'apparition de réactions plus ou moins anormales, par la présence de matières résiduelles, en proportions plus ou moins considérables.

C'est une de ces excrétions, que notre maître, M. le professeur Lépine, a bien voulu nous encourager à étudier dans une revue d'ensemble. C'est une de celles dont l'action physiologique, l'origine, la toxicité et le rôle pathologique, ont soulevé les plus vives discussions, et sur laquelle bien des points, malgré une bibliographie considérable, sont encore très obscurs.

L'acétonurie est un ensemble de phénomènes que caractérise une élimination en quantité plus ou moins considérable d'acétone et de ses corps générateurs par l'organisme, suivant l'état de la nutrition.

L'acétonurie, en effet, est le résultat d'un ensemble de réactions biochimiques, aboutissant à la production d'un certain nombre de produits résiduels dont l'acétone est le plus important. Ces corps, nous le

verrons plus loin, peuvent être considérés comme le résultat d'une transformation incomplète des matières albuminoïdes, non parvenues à leur terme ultime d'oxydation : *la production de l'urée*.

Nous verrons, au cours de cette étude, que, à l'état physiologique, l'homme excrète une quantité très faible d'acétone, qui ne permet guère d'examiner son mécanisme producteur et qui a fait éclore sur le fait lui-même de son existence de vives controverses.

Dans la plupart des états pathologiques, cette excrétion d'acétone augmente pour atteindre, dans certains cas, comme dans les états gastro-intestinaux ou dans le diabète, des quantités considérables.

Mais, parallèlement à cette augmentation de l'acétone, apparaissent d'une façon plus ou moins constante, toute une série de corps à constitution chimique voisine, avec un ensemble de réactions spéciales à leur production. On voit donc que l'acétonurie ne se borne pas à l'excrétion même de l'acétone ou de ses générateurs. En réalité, il y a là un indice d'un trouble pathologique et son augmentation indique, soit la nécessité où se trouve la nutrition de brûler une plus grande quantité d'albuminoïdes, soit le mauvais état de cette nutrition même, qui par suite de troubles spéciaux du milieu biochimique, ne parvient qu'à effectuer une combustion défectueuse des corps protéïques.

L'acétonurie nous apparaît donc souvent comme un indice assez analogue à l'apparition de l'albumine dans les urines ; c'est plutôt un symptôme qu'un état pathologique, symptôme dont les conséquences se-

ront plus ou moins graves, le pronostic plus ou moins alarmant suivant les causes productrices.

Dans les fièvres, dans certains états cachectiques, il n'y a guère là qu'un indice entre beaucoup d'autres de la dénutrition du sujet. Au contraire, dans certains états gastro-intestinaux et dans le coma diabétique l'acétonurie apparaît comme une complication redoutable et semble dominer la scène.

Dans ces derniers cas, il semble y avoir un trouble de la nutrition spécial ; une véritable intoxication, passagère dans le premier cas, se dissipant avec la cause productrice, plus durable dans le second en rapport avec l'étendue des lésions diabétiques.

C'est dans le diabète que l'acétonurie avait été tout d'abord spécialement étudiée car là, nous le verrons, que son action toxique paraissait évidente et semblait revêtir une gravité considérable.

On a beaucoup discuté sur le degré de toxicité de l'acétone ou de ses dérivés. Ces corps sont-ils capables, par leur seule action, d'engendrer le coma diabétique, c'est ce que nous examinerons. En réalité cela semble peu probable quand on envisage seulement la toxicité, relativement faible chez un organisme sain, de l'acétone, de l'acide diacétique ou de l'acide β oxybutyrique ; mais le problème nous semble bien plus complexe. Chez le diabétique, en effet, il s'est déroulé déjà une longue série d'altérations, d'auto-intoxications, qui chacune ont contribué, dans une certaine mesure, à entraver la marche des réactions chimiques. Les oxydations ne se faisant plus que d'une manière incomplète, de

nouveaux toxiques apparaissent qui, à l'état physiologique, ne se rencontraient qu'à l'état de traces. Plus est considérable cette désorganisation du milieu lui-même, plus la vie cellulaire est entravée par l'abondance de ses produits toxiques que les émonctoires surmenés ne paraissent pas éliminer complètement, plus aussi dans un milieu humoral ainsi modifié, les corps résiduels deviennent complexes, en même temps que s'exagère leur toxicité par suite de la moindre résistance de l'organisme.

Est-il besoin de rechercher, en dehors de l'acétonurie, des poisons spéciaux dont l'action foudroyante serait indispensable pour terminer la scène? Cela semble peu nécessaire, car nous ne connaissons encore que la toxicité des derniers corps qui terminent la chaîne des réactions de production de l'acétone, ces corps dont l'apparition n'est qu'une manifestation de l'état défectueux de la combustion des matières protéiques et dont la toxicité pourrait, à mesure que l'on s'éloigne de l'acétone, à mesure que l'on se rapproche du phénomène de dédoublement des albuminoïdes, devenir d'après les recherches de M. Ficquet, un peu plus considérable.

C'est donc bien l'acétonurie qui se trouverait en cause dans le coma diabétique, mais sans qu'on puisse limiter ce terme au rôle seul de l'acétone, à condition qu'il embrasse tout l'ensemble des phénomènes qui sont liés à sa production, à toutes ces phases qui ne sont que des manifestations de la défaillance plus ou moins profonde des échanges et des réactions chimiques de la vie intra-cellulaire.

PREMIÈRE PARTIE

DE L'ACÉTONE ET DE SES ORIGINES

Avant de commencer l'étude de l'acétonurie il nous faut tout d'abord examiner les divers produits d'excrétion qui la constituent.

C'est l'acétone qui apparaît en quantité la plus considérable, c'est elle que les auteurs ont mis la première en évidence.

Décelée dans l'urine par von Stark, puis par Petters dans l'haleine de malades atteints de coma diabétique, elle a été isolée pour la première fois dans l'urine par Markownicoff. Rubstein a mis en évidence sa présence dans le sang ; Devoto a montré son apparition dans la sueur, et Mosler l'a retrouvée dans la salive des diabétiques.

La présence de l'acétone est donc un fait démontré dans la plupart *des liquides de l'organisme* et dans le contenu des viscères.

Cette acétone fabriquée par l'organisme ne diffère

pas, comme composition chimique, de l'acétone ordinaire. Quelques auteurs l'ont isolée en quantité suffisante pour bien démontrer cette identité. Sa composition est CH^3COCH^3 .

D'après l'hypothèse de Chancel cette acétone est formée de deux groupes méthyle qui saturent les atomes libres de carbonyle, expliquant ainsi la stabilité relative de ce groupement acétone par la liaison sans intermédiaire du carbone du méthyle à celui du carbonyle. L'acétone est un liquide incolore, très fluide, d'une densité de 0,792 à 18°, très volatile sa densité de vapeur est de 2,0025 et son point d'ébullition à 56°.

Facilement inflammable, elle brûle avec une flamme éclairante, son odeur bien spéciale et qui la fait facilement déceler dans l'haleine des malades qui en éliminent par le poumon, est intermédiaire entre celle de l'éther et du chloroforme ; sa saveur est âcre et brûlante.

L'acétone est soluble en toute proportion dans l'eau, l'alcool et l'éther, ainsi que dans la plupart des réactifs organiques. Elle dissout les résines, le coton poudre, les matières grasses, mais n'a pas d'action sur le bichlorure de calcium, ni sur la potasse.

L'acétone forme avec le bisulfite desoude un composé cristallisé et ne colore pas la fuschine décolorée par l'acide sulfureux (Villier et Fayolle) ce qui est un moyen commode de la différencier des aldéhydes.

Sous l'influence des oxydants l'acétone ne se transforme pas en un acide renfermant le même nombre d'atomes de carbone qu'elle, ce qui la distingue

essentiellement des aldehydes : dans ces cas elle donne de l'acide acétique, tandis que son isomère l'aldehyde propionique donne l'acide propionique. Industriellement, on l'obtient par des moyens divers. Le plus courant est la distillation d'un mélange de fer et d'aniline dans la préparation de cette dernière, par l'action du feu et de l'acide acétique sur la nitrobenzine, la distillation sèche des acétates en produit facilement, mais je veux surtout signaler sa production par distillation sèche du sucre et des acides tartriques, citriques et lactiques ainsi que son apparition signalée par M. S. Cotton lorsqu'on traite à chaud la plupart des substances alimentaires par l'eau oxygénée.

En même temps que l'acétone on décèle dans les urines acétonuriques la présence d'un certain nombre de corps de composition chimique voisine qui l'accompagne d'une façon plus ou moins constante. Il est très difficile de les retrouver dans l'urine normale, où leur présence doit être absolument infinitésimale, mais dans divers états pathologiques ils apparaissent en proportions appréciables et sont tous doués d'une très grande instabilité.

L'acide diacétique a été caractérisé peu après que Gérhardt, eut découvert une très bonne réaction par le perchlorure de fer.

La recherche de cet acide est un moyen très employé cliniquement pour vérifier la présence de l'acétone, car si la réaction est positive l'apparition de l'acide diacétique se double de celle de l'acétone, bien que la réciproque ne soit point vraie.

Cet acide diacétique ou acide éthyl-acétique répond à la formule $\text{CH}^3 \text{ COCH}^2 \text{ CO OH}$, c'est un liquide incolore à réaction acide, insoluble dans l'eau en toutes proportions qui donne avec le chlorure ferrique une coloration, violette intense. Il est très instable et se décompose avec la plus grande facilité en acétone, eau et acide carbonique.

L'éther acétylacétique $\text{CH}^3 \text{ CO CH}^2 \text{ COOC}^2 \text{ H}^3$ est un corps d'une grande instabilité qui, sous l'influence de l'eau, se transforme en acétone, eau et alcool.

L'acide β oxybutyrique qui répond à la formule $\text{CH}^3 \text{ CH OH CH}^2 \text{ COOH}$ est signalé pour la première fois par Gœtghens dans les urines des glucosuriques, qui y décela un acide inconnu; Külz et Minkowski, indépendamment l'un de l'autre, montrèrent que l'acide crotonique décelé par Stadelmann dans l'urine de certains diabétiques se formait aux dépens de l'acide β oxybutyrique.

Après avoir envisagé au point de vue chimique l'acétone et ses dérivés il serait intéressant de rechercher par quels phénomènes bio-chimiques ces corps prennent naissance dans l'organisme.

Lorsque les premiers auteurs découvrirent chez les diabétiques l'existence d'une acétonurie intense, ils établirent naturellement entre la production du glucose et celle de l'acétone une étroite relation. A mesure que s'élargit le champ de l'acétonurie et bien qu'il fut établi qu'elle ne fut point spéciale au diabète, ce fut de ce côté que la plupart des auteurs dirigèrent leurs recherches,

On supposa avec Balthazar Forster que l'acétone n'était qu'un dérivé de fermentation du sucre sous l'influence d'un ferment spécial encore inconnu. Kaulisch, Albertoni incriminèrent la fermentation lactique, admettant que l'acétone, née d'une fermentation intestinale, passait dans le sang pour être éliminée ensuite par le rein, par la sueur ou par l'expiration pulmonaire. Markownikoff s'éleva contre cette opinion et soutint que l'on avait jamais trouvé dans l'intestin de ferment capable de transformer le sucre en acétone. Malgré cette objection de Gennes reprit cette théorie de la fermentation en faisant provenir l'acétone d'une fermentation alcoolique et acétique du glucose se dédoublant en acide carbonique et acétone. L'observation chimique d'un enfant diabétique, mort avec des accidents cérébraux, qu'il pensait d'origine acétonurique, après l'ingestion de levure de bière, les jours précédents, lui avaient semblé confirmer cette théorie. Mais *Kusmaul* et divers autres auteurs qui ont employé ce même traitement n'ont eu aucun accident, et nous-même, dans une observation qu'on lira plus loin, n'avons rien observé de spécial.

Jaksch depuis longtemps avait émis l'opinion que l'origine de l'acétone devait résider dans les combustions incomplètes des matières albuminoïdes ; mais sans préciser ni indiquer le mécanisme de cette oxydation ; se basant seulement sur ce fait qu'en oxydant la caséine par un mélange de bioxyde de manganèse et d'acide sulfurique il obtient de petites quantités d'acétone.

Cherchant à s'expliquer en outre la présence de l'acide diacétique dans les urines riches en acétone, cet auteur admet que l'acétone peut, par son action sur l'acide formique en présence de l'oxygène, donner de l'acide diacétique et de l'eau.

Mais pour que cette réaction chimique s'accomplisse, il faut des conditions spéciales de température irréalisable dans l'organisme.

Pour *Minkowski* cet acide diacétique n'était autre chose que le résultat de l'oxydation de l'acide β oxybutyrique dont M. *Hugounenq* a mis en évidence l'existence dans le sang d'un diabétiques. En 1887, cet auteur a donné une explication très claire du mécanisme ultime de production de ces deux corps dérivés de l'acétone. Son hypothèse reposait sur la théorie des fermentations prenant le glucose comme origine, engendrant de l'acide carbonique et de l'alcool qui donnait par oxydation de l'aldéhyde, corps qui par une condensation moléculaire formait de l'alcool suivant la réaction



L'oxydation de l'alcool fournit de l'acide β oxybutyrique qui lui-même donne de l'acide diacétique par oxydation, et cet acide diacétique très instable se transforme lui-même en milieu alcalin en donnant de l'acétone.

La théorie de *Jaksch*, indiquée par *Jænicke*, a rallié actuellement la plupart des auteurs, et la théorie des fermentations a été abandonnée, mais l'hypothèse de M. *Hugounenq* a conservé toute sa valeur en ce

qui concerne les trois derniers termes de la réaction. On admet généralement en effet que l'acétone provient de la décomposition, dans le sang, en milieu alcalin, de l'acide diacétique, réaction qui, expérimentalement, se réalise facilement *in vitro*.

D'Argenson, qui a fait de nombreuses recherches sur les origines de l'acétone et auquel nous allons faire de nombreux emprunts, estime que ce n'est pas l'acide diacétique mais son éther, l'acéthylated'éthyle qui se saponifie dans le sang, milieu alcalin, et se transforme par la réaction :



en acétone, alcool et acide carbonique.

Mais cet acide diacétique ou si l'on veut son éther, dérivent eux-mêmes de la décomposition de l'acide β oxybutyrique et cette réaction est exprimée par les formules chimiques.

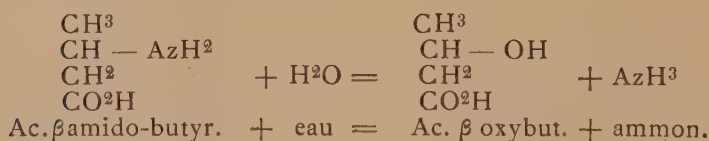


Nous avons vu que la présence dans le sang de l'acide β oxybutyrique a été démontrée par *Kulz* et *Minkowski* qui, grâce à son pouvoir rotatoire, parvinrent même à le doser; à Lyon, *M. Hugounenq* nous avait montré que la production de l'acide diacétique suivait une marche parallèle à la quantité d'acide β oxybutyrique contenue dans les urines du diabétique.

Dans les urines normales, la faible quantité d'acide β oxybutyrique correspond à un poids si peu considé-

nable d'acétone que son dosage est impossible, son oxydation devant s'accomplir au fur et à mesure de la production. Ce n'est que lorsque l'on voit augmenter les produits d'oxydations et de dédoublements successifs, c'est-à-dire l'éther diacétique, l'acétone et l'alcool, que l'on retrouve des quantités d'acide β oxybutyrique qui permettent de le mettre facilement en évidence.

Il s'agit, maintenant, de s'expliquer la présence de cet acide β oxybutyrique; *d'Argenson* reprenant la démonstration du professeur, *Armand Gautier*, dans son livre sur le mécanisme de la formation de l'Urée, admet que l'acide β oxybutyrique procède d'une hydratation simple sans oxydation d'un homologue inférieur de la leucine, d'une butynamide acide, amide à quatre atomes de carbone, dont un isomère; l'acide β amido-butyrique a été retrouvé par *M. Schützenberger* parmi les produits de l'hydratation de l'albumine. Cette réaction est très intéressante à développer, car elle indique bien le mécanisme de la formation de l'ammoniaque, dont on a observé l'apparition dans la plupart des cas où l'on a noté l'apparition de l'acétonurie, et particulièrement dans le diabète :



C'est donc cette hydratation de l'acide β amido-butyrique qui donne naissance, comme on vient de le voir,

à l'acide β oxybutyrique avec accompagnement d'une certaine production d'ammoniaque. *Wolf, Naunyn* et *Minkowski* ont montré les relations étroites qui existaient chez les diabétiques entre la production de l'ammoniaque de l'acide β oxybutyrique et de l'acétone.

Nous voici donc en présence d'un corps nouveau, l'acide β amido-butyrique, dont on ne peut s'expliquer la naissance et l'origine que par un mécanisme analogue à celui que *Schutzenberger* a indiqué dans les dédoublements par déshydratation des albuminoïdes. C'est par un mode semblable se produisant au cours de la désintégration des matières albuminoïdes de poids moléculaires, compris entre ceux de l'ovo-albumine d'une part et les matières collagènes d'autre part, que s'expliquerait la formation de l'acide à quatre atomes de carbone.

On voit donc que l'acétone, suivant les idées premières de Jacksch, ne serait que le résultat d'un mode particulier d'hydratation des matières albuminoïdes. Ces recherches, confirmées par *d'Argenson*, nous indiquent nettement le mode de production de l'acétone. L'acide β amido-butyrique issu de la désintégration des matières albuminoïdes produisant par hydratation de l'acide β oxybutyrique et de l'ammoniaque, cet acide β oxybutyrique par oxydation se transformant en acide diacétique qui, à son tour, par saponification dans le sang, engendre de l'acétone.

RECHERCHE DE L'ACÉTONE URINAIRE.

Avant de commencer l'étude de la toxicité de l'acétone et de l'acétonurie physiologique et pathologique, il nous paraît nécessaire de montrer par quelles réactions et au moyen de quels procédés on parvient à déceler dans les urines la présence de l'acétone et ses dérivés.

C'est en effet en grande partie à la diversité des réactions employées pour déceler l'acétone, douées d'une plus ou moins grande sensibilité, que l'on doit attribuer la plupart des divergences qui existent sur ces questions entre les auteurs.

Nous étudierons donc la réaction dont nous sommes servis de préférence, tout en passant rapidement en revue les divers autres moyens employés. Commençant par examiner la recherche de l'acétone au point de vue qualitatif, nous verrons ensuite comment on peut procéder à son dosage.

La réaction de Lieben qui a été employée par la grande majorité des auteurs est celle dont nous nous sommes servie plus souvent, après avoir pris la précaution de distiller l'urine pour nous servir du distillat, car le point d'ébullition de l'acétone étant peu élevé elle y passe immédiatement. Cette réaction repose sur le fait de l'apparition d'un précipité jaune d'iodoforme quand on ajoute à une liqueur renfermant de l'acétone une solution iodo-iodurée décolorée par une lessive de soude ou de potasse. Ce précipité, reconnaissable à son odeur, à la forme hexagonale des cristaux, apparaît nettement encore avec des solutions ne renfermant qu'un cinq millième d'acétone.

On voit donc combien est sensible cette réaction, et combien est facile ce mode de recherche dans un laboratoire.

Cliniquement la distillation seule est un peu difficile à réaliser, mais outre que souvent on se sert de la réaction de *Gehrrardt* qui, en dénonçant la présence de l'acide diacétique, indique celle de l'acétone, la distillation est indispensable

pour faire disparaître une des grandes objections que l'on a fait à cette réaction, celle de ne pas être spéciale aux produits acétoniques et de se réaliser également avec un grand nombre de corps dont nous devons à *Jaksch*(1) la longue énumération. En réalité deux seuls peuvent cliniquement être pour nous une cause d'erreur l'alcool et l'acide lactique. L'acide lactique nous l'éliminons par la distillation ; quand à l'alcool, nous verrons que des différences dans la réaction et surtout la petite quantité que l'on en trouve dans les urines, même chez les alcooliques après de fortes libations, ne peuvent modifier notablement ces résultats. Ainsi que l'a bien démontré *Azemard*, la réaction de *Lieben* avec l'alcool a une toute autre allure qu'avec l'acétone ; elle ne se produit pas immédiatement, mais quelques secondes après ; et le précipité est infiniment moins abondant.

Le Nobel, pour éliminer cette cause d'erreur a proposé de remplacer la soude par l'ammoniaque ; il se forme ainsi de l'iodure d'azote qui avec l'acétone, se transforme en iodoforme ; ce procédé serait très utile s'il ne diminuait considérablement la sensibilité de la réaction de *Lieben*, lui enlevant ainsi une de ses principales qualités.

Le procédé de Légal étendant à la recherche de l'acétone le procédé de *Weil* qui consiste à ajouter à l'urine quelques gouttes d'une solution fraîche de nitro-prussiate de soude, puis une lessive de soude concentrée, donne une magnifique coloration jaune, virant au vert indigo, qui indique très bien la présence de l'acétone ; mais cette réaction est également applicable aux aldéhydes et ne présente qu'une sensibilité très limitée, 50/000. *Le Nobel*, en substituant l'ammoniaque à la soude, a augmenté, dans ce cas la sensibilité, mais d'une

(1) Ces corps sont alcool éthylique, acétone, aldéhyde amylbenzol, aldéhyde butyrique, alcool butyrique normal primaire, alcool butyrique secondaire, alcool caprylique, acide quinique, hydrate de chloral, chloroforme ? dulcine hydrate de carbone, méthyl benzol, butyrate de méthyle, méthyl butyrique, acide lactique, acide sarcolactique, aldéhyde propyionique, alcool piopyionique, acétone.

façon peu importante, puisque les auteurs qui se sont servis de cette réaction ont tous cru devoir, n'ayant constaté aucune modification, nier l'acétonurie physiologique.

Le même reproche peut être fait à la *réaction de Penzoldt*, basée sur la production de l'indigo par action à l'ortho-nitro benzaldéhyde sur l'acétone, la réaction n'est sensible qu'au 1/1000, proportion fort rare dans l'urine normale.

Le réactif de Chautard, qui malgré l'avis de son auteur n'est pas un réactif de l'acétone. *Villier* et *Fayolle* ont depuis longtemps montré qu'une des propriétés de l'acétone, un des procédés pour la différencier des aldéhydes, était de ne pas recolorer la fuschine décolorée par l'acide sulfureux.

On n'obtient de résultat positif avec ce réactif, ainsi que l'a bien expliqué d'*Argenson*, qu'en se servant d'acétone impure du commerce, qui renferme toujours des proportions assez fortes d'aldéhydes.

La réaction de Reynold, légèrement compliquée, n'est sensible qu'à 5/1000, d'après les recherches de *Romme*, ce qui la rend peu utilisable, *Malerba* qui a essayé le chlorhydrate de dymethyl paraphenyldiamide déclare lui-même qu'il est fort peu sensible.

Il n'est pas de même de la *réaction de l'hydrazone*, qui repose sur la production de cristaux d'hydrazone, lorsque l'on met en présence, de l'acétone et de la phenylhydrazine; mais n'est pas caractéristique des acétones, car elle partage cette réaction avec les aldéhydes.

L'acétone dans les urines physiologiques et même dans un grand nombre de cas, au cours de suites de dosages d'urines pathologiques, se montre en quantité tellement faible que c'est ce qui a fait donner la préférence à la réaction de *Lieben* qui, tout en présentant une extrême sensibilité, ne présente pas plus d'inconvénient que la plupart des autres réactions.

Les procédés de dosages quantitatifs de l'acétone reposent pour la plupart sur la réaction de *Lieben* et la réaction de la phénylhydrazine, quoique étant en assez grand nombre.

La quantité d'acétone éliminée par l'organisme que renferme l'urine, subit des variations considérables qu'il est cliniquement ou expérimentalement fort intéressant d'étudier, même lorsque cette excrétion est aussi peu considérable que l'on l'observe à l'état physiologique.

Nous ne voulons point examiner en détails tous ces procédés, nous allons indiquer celui dont nous nous sommes servi, et que nous avait enseigné notre chef de laboratoire, le Dr *Martx*, qui en était l'auteur. La clarté d'une technique auquel il nous avait habitué nous a fait trouver ce procédé beaucoup plus commode; mais peut-être n'est-ce là qu'un effet de l'habitude, car nous ne croyons pas que le procédé de d'Argenson, quoique plus compliqué, lui soit inférieur.

La méthode de *Martx* consiste à traiter le produit de distillation de l'urine par une solution iodo-iodurée, décolorée par la soude. Nous y ajoutons une solution déci-normale d'acide sulfurique, le mélange devient brun foncé et nous le décolorons au moyen de l'hyposulfite de soude, en ajoutant un peu d'empois d'amidon pour rendre plus net l'instant précis de la décoloration et avoir un titrage plus exact.

Cette méthode est un perfectionnement de la méthode de *Miessinger* modifiée par *Iolles* et dont s'est servi *Azemar* pour ses expériences. Je ne peux pas passer en revue les divers autres procédés basés sur cette méthode de *Lieben*, citons ceux de *Kramer*, de *Jaksch*, de *Léo Vignon*, de *Ken Taniguti* et *Salkowski*, de *Engel*, de *Robineau* et *Rollin*, de *Supino*, de *S. Cotton* qui ont utilisé cette réaction en en modifiant la technique.

La méthode de d'Argenson est plus précise, car au lieu de peser l'iodoforme en nature, ce qui est peu exact à cause de sa grande volatilité ou de le doser par l'hyposulfite de soude, cet auteur le transforme en iodure de potassium, dont il détermine ensuite exactement le poids.

Ce procédé plus rigoureusement exact que la méthode de *Martx* peut-être, est beaucoup plus compliqué et exige de difficiles et longues manipulations.

Malgré cela, nous l'aurions également employé si, avant tout, il ne nous avait fallu surtout agir par comparaison et par conséquent en usant toujours de la même méthode.

Nous avons fait un très grand nombre de dosages avec la méthode de Martz et ce qui est le plus long et le plus embarrassant pour les usages journaliers de la clinique, ce serait la distillation; avec un peu d'habitude, le reste des réactions s'effectue fort rapidement.

La réaction de la Phénylhydrazine a été également utilisée et Iolles se basant sur la transformation de ce corps en phénylhydrazone en présence de l'acétone, a établi un mode de dosage. Utilisant le pouvoir réducteur de la phénylhydrazine sur la liqueur de Fehling, réduction qui s'accompagne d'un dégagement d'azote à l'état libre, pouvoir que ne possède pas l'hydrazone acétonique, cet auteur a fait agir une solution d'acétone sur une quantité connue de phénylhydrazine et en traitant ce mélange par la liqueur de Fehling, a pu calculer approximativement par différence entre le volume d'azote employé et celui que l'on observe le poids de l'acétone.

Peut-être en dosant directement le précipité d'hydrazone, pourrait-on aboutir à déterminer d'une façon précisée le dosage de l'acétone. M. Boulud, chef des travaux de clinique médicale, a bien voulu nous assister de son expérience dans des recherches dirigées dans ce sens. Malheureusement le manque de temps, ou plutôt des travaux d'un intérêt plus immédiat, ont empêché de poursuivre jusqu'au bout de patientes recherches qui ne resteront pas, je l'espère, sans résultat.

Nous avons vu que, outre l'acétone, il existait dans les urines des acétonuriques un certain nombre de corps voisins, dont la recherche est quelquefois un indice précieux de la présence de l'acétone.

Tel l'acide diacétique que Gerhardt a le premier décélé, au moyen de la réaction qui porte son nom. Elle consiste à ajouter quelques gouttes de perchlorure de fer à de l'urine

contenue dans un verre à pied; aussitôt apparaît une belle coloration rouge sombre avec une nuance violet foncé. S'il y a du trouble, on peut, pour plus de précision, filtrer le précipité et on doit retrouver limpide cette coloration.

Il est facile, de plus, de la comparer avec celle que donne de l'urine bouillie, où les traces d'acide diacétique très volatils sont facilement éliminées.

La présence de l'acide diacétique dans les urines indique d'une façon sûre la présence de l'acétone sans que le contraire soit exact.

Pour l'acide β oxybutyrique sa recherche n'est point aussi clinique et exige de nombreuses manipulations; il ne peut être, en effet, dosé en nature; il faut le transformer en acide crotonique et ce n'est que la présence des cristaux de ce corps qui permet d'évaluer approximativement la quantité d'acide β oxybutyrique contenue dans une urine.

Cet acide ne se dose généralement pas.

Cependant on peut arriver à en déterminer la quantité d'une façon assez exacte par le polarimètre, après fermentation et traitement par le sous-acétate de plomb.

EFFET PHYSIOLOGIQUE ET TOXICITÉ DE L'ACÉTONE

Cette question de la toxicité de l'acétone et de ses dérivés a soulevé de nombreuses discussions qui à l'heure actuelle ne sont point encore terminées. On sait que *Kusmaul* lui attribuait une action nettement toxique, alors que *Frerichs* déclarait que ce n'était qu'un produit inoffensif; l'ingestion de fortes doses de ce corps n'ayant pas occasionné de troubles sensibles chez divers sujets en expérience, et n'ayant pas été décelé dans les urines.

Cette objection de *Frerichs* avait semblé décisive et rallié la plupart des auteurs, quand les recherches expérimentales de *Jaksch*, de *Tapeiner*, de *de Gennes* vinrent confirmer les expériences de *Kusmaul*, et affirmer la toxicité de l'acétone. *Romme* dans sa thèse reprit la question, et soutint le rôle prépondérant de l'intoxication acétonémique dans le coma diabétique. Récemment deux auteurs MM. *André* et *Baylac* ont repris ces expériences, et sont venus affirmer la toxicité de l'acétone.

Tapeiner avait admirablement décrit après des expériences conduites avec toute la rigueur scientifique désirable, cette intoxication acétonique qui se caractérise par deux phases bien distinctes.

Dans la première phase d'excitation, on observe de l'élévation de la pression sanguine et une fréquence plus grande du pouls ainsi que des phénomènes respiratoires.

Pendant la seconde phase, survient une anesthésie complète, de la faiblesse musculaire, l'abolition des réflexes, la flaccidité, des membres, et une dyspnée considérable, qui apparaît dès le début; la température baisse d'une façon continue jusqu'à la mort, qui arrive par paralysie respiratoire.

En inhalation nous avons observé, au cours d'expériences que nous relaterons plus loin, les phénomènes à peu près semblables. La dyspnée allait en croissant pour devenir très considérable; puis venaient de la résolution musculaire, du coma et la mort qui chez un de nos cobayes a été accompagnée de contracture et de convulsions épileptoïdes. Chez un gros chat

nous n'avons pas constaté ces derniers phénomènes. Mais il faut ajouter qu'il nous a fallu des doses considérables d'acétone en inhalation pour produire (40 gr. chez un cobaye) une intoxication mortelle.

Schwartz a observé expérimentalement comment s'éliminait l'acétone introduite dans l'organisme; et il a constaté qu'après introduction de 2 décigr. 6 d'acétone par kil. d'animal, le taux de l'excrétion est 1 à 4 % de la quantité absorbée. Si la dose est élevée de 3 à 6 décigr. l'élimination atteint 60 % environ. Ce sont les poumons qui sont les grands émonctoires de l'acétone, et le pouvoir oxydant de l'organisme est très faible.

L'inanition ou l'ingestion d'hydrate de carbone chez le chien n'ont semblé avoir aucune action sur les propriétés oxydantes de l'organisme.

Baginski, chez un chien soumis à un régime exclusivement carné, a constaté une augmentation de l'acétonurie et sa diminution par un régime hydro-carbone. Mais *Azemard* qui a repris cette expérience ne l'a point vu se confirmer et après 7 jours d'alimentation carnée n'a eu qu'une excrétion de 1 mill. 5 d'acétone en 24 heures par le procédé de *Mis-singer*.

Cet auteur a vu de même se réaliser l'affirmation de Contejean qui, chez un chien soumis à un jeûne prolongé, n'avait pu déceler que des traces d'acétone.

On s'est demandé si, de même que dans la glycosurie, le système nerveux n'avait pas une grande importance sur l'acétonurie. *Lustig* a vu chez le chien, après extirpation ou excitation du ganglion cœlia-

que, une acétonurie accompagnée souvent de glycosurie et même d'albuminurie. Pour cet auteur, cette glycosurie persiste jusqu'à la mort qui arrive d'habitude à l'improviste dans le coma acétonémique; tandis que l'extirpation des ganglions cervicaux supérieurs et inférieurs donne des résultats négatifs. La piqûre du 4^e ventricule, la section des nerfs splanchniques détermineraient également de la glycosurie et une acétonurie transitoire, mais assez intense. Ces recherches de *Lustig*, constatées par *Oddi*, ne furent pas confirmées par les travaux de *Vialla*. *Contejean*, qui les reprit de nouveau, vit que ce n'était que chez les animaux opérés peu aseptiquement et qui présentaient de la péritonite que ces phénomènes apparaissaient. *Azemard*, qui a également opéré un certain nombre d'animaux, n'a vu qu'une glycosurie légère et transitoire; une acétonurie insignifiante et une albuminurie très faible.

L'ingestion de la phlorhydysine chez les animaux comme chez l'homme, même à doses faibles, entraîne la glycosurie. Les recherches de *von Mering* et celles plus récentes d'*Azemar* ont établi que cette glycosurie chez le lapin amenait une acétonurie d'une notable intensité. Expérimentalement, il semble que la glycosurie soit toujours accompagnée de doses plus ou moins considérables d'acétone. *Von Mering* et *Minkowski* avaient démontré que la glycosurie survenait chez les animaux auxquels on avait extirpé le pancréas et avaient noté la présence en même temps de notables quantités d'acétone, d'acide diacétique et d'acide β oxybutyrique dans les urines. Ces

recherches ont été confirmées par *Azemar* qui a observé que, dans ces cas, l'acétonurie était un phénomène constant et était proportionnelle à l'intensité du diabète et à la richesse de l'alimentation en substances azotées. Dans les cas graves, cette acétonurie ne manque pas un seul jour depuis le moment de l'opération à la mort de l'animal et peut atteindre la proportion de 4 à 5 décig. ‰.

On voit donc combien est fréquente cette coexistence de la formation du sucre et de l'acétone dans l'organisme, mais ce qu'il y a de plus curieux c'est que, dans une série de travaux expérimentaux, divers auteurs allemands ont remarqué que l'intoxication expérimentale acétonique des animaux provoquait la glycosurie.

C'est *Buke*, en 1820, qui, à propos du coma diabétique, signala un cas de glycosurie chez un lapin intoxiqué par l'acétone et dont l'urine contenait 1 g. 5 de sucre par litre.

Jaksch signala également de la même façon la glycosurie chez le lapin alors qu'il cherchait à établir des rapprochements entre le coma acétonurique et l'épilepsie.

C'est *Rutchaubt* qui, dans un mémoire tout récent, a repris les expériences et il est excessivement affirmatif. Ses séances d'inhalation ont duré 4 heures au maximum. Après 1/2 heure seulement il n'y a pas trace de glycosurie, au bout de deux heures le sucre commence à apparaître dans les urines et si on laisse l'animal plus longtemps sous la cloche, il n'y a pas d'exception, il y a toujours du sucre et en quantité

assez notable (7 à 10 gr. 6 de sucre chez les lapins, les chiens et les chats).

Pour obtenir ces résultats, il suffit de maintenir un certain temps ces animaux dans une atmosphère imprégnée d'acétone. Si la quantité de vapeur d'acétone est faible, on n'a qu'un énervement et une anesthésie tranquille ; si elle est considérable, on note de l'énervement, et la mort peut survenir par arrêt respiratoire. La dyspnée, qui était assez rare dans les expériences de *Ruschaubt*, nous a paru un phénomène très fréquent. On note également quelquefois du trismus, des convulsions du train de derrière chez des sujets où une issue fatale n'a pas tardé à apparaître.

Le sujet met, après l'expérience, si on le retire dès la narcose, un certain temps à revenir à lui. On note quelquefois des vomissements. Ces expériences, que j'ai repris sur les conseils de M. le professeur Lépine, en cherchant à me mettre dans les meilleures conditions possible d'expérimentation, m'ont donné, ainsi qu'on peut le voir dans les observations qui suivent, des résultats assez positifs.

EXPERIENCE I

Nos expériences ont débuté par un cobaye du poids de 602 gr. dont les urines ne présentaient pas trace de sucre, et qui paraissait en bonne santé. Nous le plaçons à 10 h. du matin dans une cloche suifée dans laquelle nous faisons passer par aspiration de l'air saturé d'acétone au moyen d'un dispositif fort simple (Une trompe à eau faisant aspiration

dans la cloche d'une part, d'autre part un tube partant de la partie inférieure de la cloche et communiquant avec un flacon rempli à un tiers d'acétone ou l'air extérieur pénètre en barbotant). Au bout de 5 minutes environ l'animal présente une certaine excitation, un peu d'inquiétude qui va en augmentant. La respiration petit à petit devient haletante ; mais sans que se manifestent des symptômes graves. Au bout de 3 h. $1/2$ l'animal tombe dans le coma ; son train de derrière s'affaisse, et il roule insensible dans la cage. Retiré immédiatement il respire encore régulièrement, le pouls est faible. Laisse à l'air après 2 ou 3 h. il revient à lui-même. (Acétone employé 35 cc).

Le lendemain il semble rétabli, sa respiration est calme son cœur bat régulièrement, ses urines examinées donnent avec la liqueur de *Fehling* un trouble fort peu net ; et la fermentation ne donne rien. La réaction qualitative de *Lieben* ainsi que la réaction de *Gerhardt*, montrent la présence de l'acétone et de l'acide diacétique.

Le lendemain l'animal est de nouveau mis sous cloche, il respire bien et semble ne pas être incommodé. Sorti au bout de 5 h. il n'a pas présenté de phénomène bien net d'intoxication, probablement à cause d'un accident dans l'appareil.

Le jour suivant nous remettons l'animal sous cloche, après avoir pris sa temp. qui est de $38^{\circ}4$. L'animal tranquille d'abord au bout de 4 heures environ semble pris d'inquiétude ; il s'agite puis retombe peu à peu, il devient somnolent et dans un état comateux. Il semble agité de convulsions et de trépidations épileptiques du train de derrière ; de grandes secousses l'agitent tout entier, puis se généralisent ; il semble avoir une raideur presque tétanique et finit par tomber inanimé. Sorti de la cloche, son cœur présente 116 pulsations ; les convulsions reprennent lorsqu'il est sorti de la cloche, ainsi que les trépidations jusqu'au lendemain, où l'animal meurt sans avoir repris connaissance. A l'autopsie, rien de particulier, gros cœur, rein un peu congestionné ; pas d'urine d'odeur d'acétone. (Quantité d'acétone employée 45 cc.

EXPÉRIENCE II

Second cobaye (poids 610 gram., temp. 39°4.) Pas de sucre dans les urines..

Le 7 mai, ce cobaye est mis sous cloche à 1 heure du soir, l'animal ne présente rien de spécial, un peu de gêne, un peu de dysnée à la fin seulement. Acétone employée 85 cent. c. Sorti de la cloche à 3 h. 5 il est assoupi, sa température est descendue à 36°5, son poulx donne 180 puls. et il présente 115 respirations. Les urines du lendemain en petite quantité ne présentent pas trace de sucre, mais de l'acétone et de l'acide diacétique en abondance. L'animal va bien et mange de bon appétit.

Le 9 mai, les urines ne présentent ni sucre, ni acétone. Le cobaye va bien, mange avec appétit des choux et du son.

Le 10 mai, les urines donnent *la réaction du sucre avec la liqueur de Fehling, la fermentation, par une descente de niveau de plus de 2 centim., indiquent la présence du sucre.*

Le 11 mai, *il en est de même*, pas d'acétone, par d'acide diacétique en quantité notable. le poids est de 591 gram.

Le 12 mai, *la réaction de Fehling est positive*, mais la fermentation ne donne rien ?

Le 14 mai, la présence du sucre est *décélée par la liqueur de Fehling, et confirmée par la fermentation*, la baisse est de 3 centimètres cubes. Le poids est de 572 gram., l'animal se porte très bien.

Le 16 mai, l'animal est toujours diabétique, le sucre par la liqueur de *Fehling* est très net, ainsi que par la fermentation. Cet état se prolonge jusqu'au 18 et au 19 mai, puis le sucre disparaît, et les recherches faites les jours suivants n'en décèlent plus la présence.

Cette expérience est très claire, et le cobaye a été très nettement diabétique, confirmant les expériences

de *Ruschauht*, l'apparition de la glycosurie, on le voit, n'est survenue que deux jours après l'inhalation.

EXPERIENCE III

Un troisième cobaye est mis en expérience, son poids est de 590 gram ; sa temp. 37°6, ses urines sont normales et n'ont pas traces de sucre.

Mis sous cloche le 16 mai à 1 heure; sorti au bout d'une heure et demie (acétone employée, 40 gr.), l'animal s'est doucement assoupi, et est tombé dans un état comateux. Sa respiration est faible, le cœur bat faiblement, pas d'urines, la pupille est insensible.

Le 17 mars l'animal est revenu à lui insensiblement, ses urines rares montrent une quantité assez notable d'acétone, mais pas trace de sucre.

Le 18 il en est de même, l'animal mange du son de bon appétit.

Le 19 l'animal se porte bien; son poids est de 582 gram. Ses urines sont un peu plus abondantes (12 c. c.). Avec la liqueur de Fehling on *obtient un précipité très net* et une baisse de 3 centimètres environ sur le tube témoin à la fermentation. Des traces très faibles d'acétone et une réaction de *Gerhardt* peu sensible.

21 mai, *nous notons de même la présence du sucre très évidente par la liqueur de Fehling, et la fermentation.*

Le 22 mai, le sucre disparaît, nous n'en trouvons plus trace ainsi que les jours suivants. Le poids de l'animal est de 586 gram. il a bon appétit, et semble fort bien se porter.

EXPÉRIENCE IV

Petite chienne de 8 kilos 560. Ses urines ne renferment ni sucre, ni acétone. L'animal mange de la viande et boit du lait.

Le 1^{er} juin, l'animal est mis sous cloche, et on lui fait respirer de l'air saturé d'acétone pendant 3 heures, l'animal au bout d'une heure a manifesté des signes d'inquiétude, puis de la somnolence, quelques convulsions, et finalement est tombé dans le coma. Retiré insensible de l'appareil, ses urines sorties par la sonde en petite quantité décèlent fortement l'acétone. Par le réactif de *Lieben*, on a la réaction fort intense. Le battement du cœur est rapide mais régulier, la respiration est lente. L'animal est revenu à lui deux heures après environ.

Le 2 juin, l'animal va bien, ses urines renferment de l'acétone et de l'acide diacétique, mais nous ne trouvons pas trace de sucre.

Il en est de même les jours suivants, les urines scrupuleusement examinées, mises, fermenter au moindre trouble ne nous ont jamais indiqué la présence du sucre.

EXPÉRIENCE V

Le 2 juin, nous mettons sous cloche un gros chat du poids de 2 k. 700 et dont les urines soigneusement vérifiées ne présentaient pas trace de sucre mais une assez grande quantité d'urée. L'appareil ne fonctionnant pas très bien, l'acétone est évaporée au sommet de la cloche sur une éponge, l'animal ne présente pas de troubles apparents lorsqu'on le sort 4 h. 1/2 après.

Le lendemain, ses urines ne présentent qu'une réaction faible d'iodoforme avec le réactif de *Lieben*, mais pas de sucre. Le lendemain, l'animal est remis sous cloche, mais le mode opératoire restant toujours le même, nous n'obtenons pas d'effets appréciables.

Nous modifions alors notre appareil et opérons comme pour les cobayes par évaporation au moyen d'appel d'air par la trompe à eau qui évapore l'acétone par barbotage.

L'animal mis sous cloche le 8 juin en est sorti au bout de 4 heures sans avoir présenté de troubles notables, seulement un peu de somnolence, très rapidement remis, il boit et mange abondamment. Le 12 juin, il est de nouveau remis sous cloche, au bout de 3 heures d'inhalation, il est retiré dans un état comateux n'ayant présenté au cours de la narcose qu'un peu de somnolence et un peu d'impatience. Il respire faiblement, le cœur bat à peine et ses urines observées les jours suivants, ne nous ont donné que 3 jours après un précipité qui nous a paru être du sucre, et qui a donné un résultat positif à la fermentation.

Voici du reste le tableau des recherches que j'ai effectuées.

ANALYSE DE L'URINE

Date	Poids de l'animal	Aliment.	Quant.	Densité	Réaction	Urée par litre	Acétone	Acide diacétique	Sucre Fehling	Ferment
9 juin.	2 ^k 950	lait	40 ^{cc}	1030	neut.	40 ^g »	préc. abond.	colf. int.	un louche	rien
10 juin.	2 500	lait	21 ^{cc}	1020	id.	13 »	faible	tr. faibl.	un louche	rien
11 juin.	2 500	lait	96 ^{cc}	1020	acide	21 25	»	rien	pr.as. net	baisse 1 ^{cc}
Animal remis sous cloche.										
13 j.nuit	2 400	lait	28 ^{cc}	1045	acide	23 50	préc. ab.	rien	trouble	b.1 ^{cc}
» j.jour			30 ^{cc}	1050	acide	25 »	traces	rien	rien	b.1 ^{cc}
14 juin.	2 350	lait	65 ^{cc}	1040	alc.	40 »	»	rien	pr.as. net	b.2 ^{cc}
15 juin.	2 450	lait	72 ^{cc}	1045	acide	72 »	»	rien	rien	rien
16 juin.	1 130	lait	100 ^{cc}	1020	acide	16 20	»	rien	pr.cup.n.	b.2 ^{cc}
17 juin.	2 450	lait	(diar.)	1020	alc.	15 20	»	rien	rien	rien
18 juin.	2 450	lait	(diar.)	1020	alc.	20 »	»	rien	rien	rien

Comme l'indiquent nos observations, nos propres expériences semblent confirmer jusqu'à un certain point les recherches de Ruchaubt, car nous avons obtenu, dans un certain nombre de cas, l'assurance de la présence du glucose et par la liqueur de Fehling et par la fermentation. Mais nous n'avons jamais trouvé que des traces de sucre trop peu considéra-

bles pour permettre le dosage. Dans plusieurs cas, ces urines traitées par la liqueur de Fehling ont semblé nous donner un louche et un précipité, alors que la fermentation ne nous a donné que des résultats négatifs.

Cette propriété de créer de toute pièce la glycosurie, n'est pas spéciale à l'acétone, elle semble d'après Ruchaubt et Tujel, être le propre des corps du groupe de l'alcool et du chloroforme, et Kunkel déclare qu'une glycosurie transitoire est très fréquente, après la narcose par l'éther.

Quoiqu'il en soit, dans le diabète, cette acétone glycosurie, pourrait avoir une certaine action et dans nos recherches cliniques, nous rechercherons si une glycosurie acétonique se surajoute au diabète pré-existant.

Il nous reste encore à étudier l'action de ces corps de composition chimique voisine qui, nous l'avons vu, concourent à sa formation et apparaissent d'une façon fréquente dans l'acétonurie.

L'acide diacétique fut incriminé, tout d'abord, comme cause essentielle des accidents du coma diabétique, mais l'action toxique de ce corps est moins considérable que celle de l'acétone, et ne peut guère que se superposer à elle. *Prévost* et *Binet* ont pu injecter impunément dans le sang d'un chien et d'un lapin, l'extrait éthéré de 800 cc. d'urine, à réaction de *Gerhardt*, qui provenaient d'un enfant diabétique, mort dans le coma.

Le pouvoir nocif de l'acide β oxybutyrique paraît être moins considérable encore. *Minkowski* qui en

a fait absorber 9 gr. à un chien dépancréaté, n'a guère constaté que la formation dans les urines d'acétone et d'acide diacétique ; Stermberg qui en a fait ingérer dans un but curatif à une néurasthénique des doses journalières de 5 gr., n'a remarqué aucun symptôme spécial, ni son passage dans les urines. La même expérience faite, sur un diabétique, n'a semblé apporter aucun changement dans son état. *Waedvogel* a injecté à un lapin pendant plusieurs jours de l'acide β oxybutyrique isolé de l'urine d'un diabétique, et n'a observé qu'une fois la présence de l'acétone dans les urines par le réactif de *Legal*, réaction extrêmement rare chez le lapin.

DEUXIÈME PARTIE

ACÉTONURIE NORMALE PHYSIOLOGIE

La présence de l'acétone dans l'urine normale des sujets sains est un fait positif qu'actuellement il semble impossible de nier et qui, cependant, a soulevé entre les auteurs qui se sont occupés de cette question les plus vives discussions. La différence des procédés techniques de dosage, le peu de sensibilité de certaines réactions peuvent seules expliquer ces divergences. *Jaksch*, le premier, en 1882, a montré l'excrétion chez les individus normaux d'une certaine quantité d'acétone. Mais cet auteur s'était servi du réactif de *Lieben*, on lui objecta qu'il avait fort bien pu doser de l'alcool à la place de l'acétone. *Nobel*, ayant modifié la méthode primitive et s'étant mis à l'abri de cette cause d'erreur n'obtint point de précipité et nia l'existence de l'acétonurie physiologique. Mais le fait que sa modification avait notablement diminué la sensibilité de la réaction de *Lieben* explique aisément ce résultat,

Romme, dans sa thèse, en 1888, ayant repris ces travaux, n'accepta pas davantage, du reste pour la même cause, l'existence de cette acétonurie. Cet auteur s'était servi, pour déterminer l'existence de ces traces si faibles d'acétone du réactif de Legal qui, nous l'avons vu, est très peu sensible et de celui de Chautard qui décèle les aldéhydes et non l'acétone.

Actuellement on admet complètement les recherches de Jaksch ; c'est bien l'acétone et non de l'alcool qui donne le précipité de l'iodoforme obtenu avec la réaction de Liében.

Cet auteur avait déjà démontré que le corps trouvé dans l'urine n'était pas de l'alcool mais bien de l'acétone, puisqu'il se combinait avec le bisulfite de soude, réaction propre à l'acétone et aux aldéhydes.

Azemard voulant éclaircir cette question et opérant sur une grande quantité d'urine de gens bien portants est parvenu par des distillations successives à obtenir de l'acétone presque à l'état de pureté.

Argenson qui, en 1898, s'est très consciencieusement occupé de ce problème est venu confirmer ces résultats. Ayant examiné les urines d'une vingtaine d'individus en parfaite santé il a toujours trouvé de l'acétone en quantités plus ou moins considérables établissant que chaque individu possède un taux d'excrétion qui lui est particulier et qui varie peu à l'état physiologique.

Pous se mettre à l'abri des objections dont est possible tout procédé basé sur la réaction de Lieben, cet

auteur a vérifié ces premiers résultats en ayant recours à la phenylhydrazine et obtenu confirmation.

Mais, non contents de ces résultats, *Argenson* comme *Azemar* ont cherché à établir les quantités moyennes d'excrétion de l'acétone chez les sujets normaux et ont étudié ces variations. *Argenson* opérant sur 10 sujets sains a trouvé, au moyen de son procédé personnel, un chiffre qui varie entre 0,005 et 0,003 soit une moyenne de 0,017. *Azemar* avait trouvé 0,19 et *Engen* 0,018. Tous ces résultats dépassent sensiblement le chiffre primitif de *Jaksch* de 0,001.

Chez l'enfant. *S. Cotton*, chez un bébé de 1 mois nourri au lait de chèvre et un autre de 10 jours nourri au sein, a signalé des quantités variant de 0,003 à 0,18 en dehors de tout état pathologique, de toute cause accidentelle l'influence de l'alimentation à assez peu d'importance. D'*Argenson*, par une série d'expériences faites sur lui-même a constaté qu'un régime riche en albuminoïdes donnait un chiffre d'acétone de 0,035 pour celui de 0,30 par une alimentation exclusivement végétale alors que le poids de l'urée par litre variait de 32,9 à 16 gr. 2. On voit donc qu'il n'y a pas de corrélation entre l'excrétion de l'urée et celle de l'acétone. Les urines de la nuit, d'autre part, renferment un peu plus d'acétone que celles du jour (0,035 environ contre 0,030).

En même temps, pour s'assurer si les objections faites contre le réactif de *Lieben* avaient quelque

fondement, d'*Argenson* a eu la curiosité de doser l'acétone chez des étudiants ayant fait la veille de fortes libations, et il n'a pas vu de différences sensibles avec celle du jour précédent.

Mueller, qui a dosé l'acétone expirée chez des sujets en bonne santé, a pu déceler jusqu'à trois miligr. par heure dans l'haleine, ce qui constitue par jour une quantité de 0,07 d'acétone.

L'usage du vin en quantités modérées, d'après cet auteur, n'amène pas d'augmentation. Le poumon est donc, en dehors de l'urine, une source importante d'excrétion de l'acétone, mais cette élimination ne peut dépasser un certain taux, celui-ci une fois atteint, le surplus passe dans les urines. *Schwartz*, après injection d'acétone à des chiens, montra que l'élimination était de 80 %, 1 à 4 % passe dans l'urine, 55/100 environ par le poumon. L'inanition a-t-elle une influence sur l'acétonurie ? Ce fait signalé par *Jaksch* a été confirmé par les expériences d'*Hirschfeld* qui l'attribue à la privation des hydrates de carbone qui, si elle est inférieure à 200 gr. fait monter l'excrétion de l'acétone à 0,10 par litre.

Il suffit donc d'une légère ingestion quotidienne de 50 à 100 grammes d'hydrates de carbone pour faire disparaître cette acétonurie.

Dans le même cas, *J. Mueller* a observé jusqu'à 20 miligr. d'acétone dans l'air expiré et *Nebelthau*, par une série de dosages a confirmé ces résultats.

Rosenfeld déclare de même que l'acétonurie s'élève par le jeûne et disparaît par le régime hydro-carboné. Un sujet en expérience, suivant *Rosenfeld*,

qui éliminait 44 gr. d'acétone par les urines, n'en rendit que 12 gr. en absorbant 145 gr. de sucre de canne.

On voit donc par cette suite de recherches qu'il existe bien une acétonurie normale physiologique que l'on retrouve chez les sujets sains à l'état de trace, et que les conditions de l'alimentation ne semblent pas amener de sensibles modifications dans cette excrétion, qui reste en général constante pour chaque individu.

TROISIÈME PARTIE

ACÉTONURIE PATHOLOGIQUE (EXTRA DIABÉTIQUE)

Les premiers auteurs qui se sont occupés de la toxicité de l'acétone et de son action nocive dans les états pathologiques, l'ont envisagé au point de vue du coma diabétique, où son action se manifeste avec la plus grande intensité.

Mais si dans le diabète elle est l'indice de l'apparition de phénomènes redoutables, c'est que la glycosurie, depuis longtemps, a altéré les émonctoires, ainsi que le système nerveux, et entraîné la gêne et un affaiblissement plus ou moins profond de la nutrition.

L'acétone, quand elle atteint des quantités importantes dans l'organisme, amène, par son accumulation même, des accidents spéciaux que l'on observe dans divers états pathologiques.

Nous venons de voir que l'acétonurie est une excrétion normale de l'organisme plus ou moins considérable suivant les individus, indice d'une combustion plus ou moins complète dans leur réaction organique. Cette excrétion normale s'exagère dans la plupart des états pathologiques et elle est constante chez tous ceux qui entraînent des phénomènes de dénutrition.

Nous savons que dans l'inanition et chaque fois que l'individu brûle ses propres substances protéiques, l'acétone ne tarde pas à apparaître. Sa présence s'explique donc tout naturellement dans les états cachectiques, les états fébriles, etc.

La valeur semérologique de l'acétonurie ne semble pas être très grande : c'est un simple indice de dénutrition la plupart du temps ; cependant, dans certains cas, la quantité d'acétone peut être si considérable que l'acétonurie n'a pas une importance négligeable.

Penzolt a montré que dans les fièvres sa présence n'était pas constante car il ne l'avait constaté que dix-sept fois sur vingt-quatre cas. *Jaksch*, au contraire, procédant avec des méthodes de recherches plus sensibles, l'a trouvé d'une façon constante dans les fièvres continues, en quantités assez considérables (jusqu'à 5 décigr. par litre).

Romme a recherché d'une façon très soigneuse les rapports qu'il y a entre l'acétonurie et la température. Il a constaté l'apparition de l'acétone dans les maladies fébriles entre 38°5 et 39°. Sa disparition suit l'abaissement de la température. Il a remarqué, en outre, qu'il n'y a pas de rapport quantitatif entre ces deux facteurs, car l'acétonurie n'augmente pas sensiblement dans les cas où il y a des températures exagérées. *Zoepfel* a constaté son apparition dans la variole, le typhus, la tuberculose. *Conti*, dans la fièvre typhoïde, a signalé une marche parallèle entre la quantité d'acétone excrétée et la toxicité de l'urine. *Talamon* a observé, chez un malade atteint de trou-

bles cérébraux dans le cours d'un accès de rhumatisme articulaire aigu, cette excrétion en quantité assez abondante; et *Mario* a très bien montré que les aliénés délirants présentent dans leur crise une acétonurie en rapport avec l'intensité du délire.

Schumann a recherché si les épileptiques présentaient de l'acétonurie après la crise et n'en a jamais rencontré; *Vogt*, qui a fait les mêmes recherches, a trouvé la réaction de *Lieber* négative dans dix-huit cas et positive seulement dans-treize cas, mais la production d'iodoforme était encore extrêmement faible.

Engel a observé l'acétonurie dans les intoxications dues à la morphine, l'antypirine, le plomb, où il a facilement décelé la présence de l'acétone.

De nombreux auteurs l'ont également rencontré dans les tumeurs malignes et, dans ces cas là, pour *d'Argenson* qui a étudié l'acétonurie dans une série d'états pathologiques, elle devient deux à cinq fois ce qu'elle était à l'état normal, sans du reste être en rapport avec la gravité de la tumeur.

L'apparition de l'acétonurie dans la grossesse a été signalée pour la première fois, par *Vicarelli*, qui ayant examiné les urines de 137 femmes enceintes ou nouvelles accouchées, a constaté huit fois la présence de l'acétonurie, dans ces cas il s'agissait de femmes dont le fœtus était mort. *Vicarelli* vit dans la présence de l'acétone un moyen commode de diagnostiquer la mort du fœtus. Cette acétonurie, du reste, n'était que transitoire et disparaissait après l'accouchement,

Knapp, en 1873, après de nombreuses analyses d'urines de parturientes ou d'expectantes confirme les assertions de *Vicarelli*.

Mercier et *Menu*, en 1898, dans un travail lu à la société d'obstétrique déclarent que l'acétonurie qui fait défaut dans la grossesse normale apparaît dans les complications et les suites de couches (albuminurie, grossesse extra-utérine, hématocele, syphilis). C'est dans l'éclampsie puerpérale que ces auteurs ont constaté son maximum de fréquence et d'intensité, sans qu'elle soit sous la dépendance des accès convulsifs. Ce n'est donc plus pour eux un signe certain de la mort de fœtus.

Dans un travail paru dans la *Gazette des Hôpitaux*, *Lop* a constaté comme *Vicarelli* et *Knapp* de l'acétonurie chez des femmes ayant accouché de fœtus macéré.

Couvellaire, dans un travail paru en 1899, dans les *Archives de Gynécologie*, a repris cette question en se servant comme l'avaient fait *Mercier* et *Menu*, de la méthode de *Lieben*.

Se basant sur quarante examens, cet auteur a constaté que l'état de grossesse n'était pas une cause déterminante d'acétonurie, pas plus du reste que la rétention du fœtus mort dans l'utérus ; mais que cette acétonurie est due au travail de l'accouchement.

Couvellaire a observé, en effet, que l'acétonurie est presque constante pendant le travail, pour disparaître définitivement dans les quatre premiers jours des suites de couches.

Il semble, d'après cet auteur, qu'il n'y a là qu'un

phénomène analogue au surmenage neuro-musculaire, et qui n'a pas plus de signification que l'albuminurie transitoire qui s'observe dans les mêmes conditions, « manifestations d'une auto-intoxication de surmenage venant se greffer sur l'auto-intoxication gravidique latente ou manifeste ».

On voit donc que l'acétonurie est très fréquente dans les divers états pathologiques. Mais dans certaines affections gastriques, particulièrement chez l'enfant et chez l'adolescent, elle prend une importance considérable, et mérite une étude spéciale. *Bajinski*, dans un travail sur l'acétonurie infantile, a montré le premier l'apparition de l'acétone dans les urines de petits malades pris subitement de convulsions.

Sanator a signalé dans le jeune âge, et même chez les garçonnets de 10 à 12 ans, une forme gastrique spéciale revêtant un véritable caractère d'empoisonnement aigu acétonémique.

L'enfant, pris de somnolence, d'abattement, est prostré et refuse de manger ; il présente parfois des troubles nerveux, s'agite, est pris de vomissements plus ou moins abondants, avec des selles normales. On diagnostiquerait un embarras gastrique, sans l'odeur spéciale de l'haleine, et sans une acétonurie très abondante très facilement décelable dans l'urine.

La quantité d'acétone urinaire est considérable ; cet auteur a pu trouver de 8 ou 10 grammes, proportions bien plus fortes encore que celles que l'on retrouve dans le diabète et sans que l'état des ma-

lades semble comporter un diagnostic très grave.

Cette acétonurie n'est que transitoire, et sa disparition est le signal d'un amendement des phénomènes qui, dans certains cas, peuvent avoir été assez marqués pour avoir simulé une fièvre typhoïde ou du coma urémique.

Le Dr Vergely, de Bordeaux, a bien étudié cette acétonurie gastro-intestinale, et par une série d'observations que nous allons passer en revue, a permis de suivre la marche des phénomènes.

La première observation est celle d'un très jeune enfant, chez qui l'odeur de l'haleine, ainsi que le changement d'humeur, les symptômes d'excitation, firent soupçonner l'acétonurie, opinion que confirma l'analyse de l'urine qui fut faite par M. Deniges. Cet auteur constata 5 grammes d'acétone par litre et 7 grammes d'acide β oxybutyrique.

Le petit malade, rapidement amélioré, eut au bout d'un mois une rechute, avec retour de l'acétonurie, qui ne tarda pas à disparaître définitivement, à la suite d'ingestion de bicarbonate de soude.

La deuxième observation est celle d'un enfant de 3 ans, début brusque de l'acétonurie, terminée par une roséole peu marquée et fugitive, avec un état urinaire de 10 grammes 50 d'acétone et de 6 grammes 87 d'acide β oxybutyrique par litre.

L'observation III est celle d'un enfant de 12 ans, dont l'état fébrile, l'acnée concomitante; la température élevée firent songer à la fièvre typhoïde; la rougeur des pommettes, l'excitation, l'absence de diarrhée, de gonflement du foie et de la rate et les signes

d'acétonurie firent repousser ce diagnostic. L'analyse des urines donna 11 grammes d'acétone et 8 grammes 56 d'acide β oxybutyrique.

Les deux observations qui suivent relatent l'histoire de deux enfants, chez qui se manifestait une inappétence habituelle ; ils étaient vifs, excitables ; après un exercice exagéré éclatèrent des accidents gastriques et une acétonurie qui, dans un de ces cas, donna lieu à des symptômes simulant l'ivresse, qui ne tardèrent pas à se dissiper sous l'influence du traitement.

Le professeur Czerni, de Breslau, étudiant la gastro-entérite du premier âge, y voit le résultat d'une intoxication-acide analogue à celle que l'on observe dans le coma diabétique, se basant, d'une part, sur l'analogie qui existe entre la dyspnée intense du nourrisson et celle que l'on observe dans l'acétonurie expérimentale ; d'autre part sur la disparition rapide des phénomènes toxiques par suite de l'ingestion de bicarbonate de soude.

Dans ces divers cas, comment expliquer la formation de cette acétonurie d'origine gastrique, qui disparaît par modification du contenu stomacal ? Probablement par suite d'une décomposition défectueuse des substances albuminoïdes les phénomènes d'assimilation se font-ils d'une façon incomplète, gênés par des fermentations anormales, qui, d'après certains auteurs, auraient une action plus directe dans la fabrication de l'acétone. Cliniquement l'acétonurie est augmentée dans ces cas là, par l'ingestion par le malade de substances, comme le lait, les œufs, les viandes légè-

res, qui, de même que la diète absolue, augmentent l'intensité des phénomènes.

Ce qui est le plus intéressant à observer c'est que des doses considérables d'acétone et d'acide β oxybutyrique chez les sujets sains, où les émonctoires fonctionnent bien, ne semblent pas laisser après eux d'altération sensible, quelle qu'ait semblé être la gravité des accidents.

DE L'ACÉTONURIE DIABÉTIQUE

Nous venons de voir que, jusqu'à présent, dans l'acétonurie pathologique, la présence de l'acétone et ses manifestations toxiques, fort rares en réalité, en dehors des états dyspeptiques, ne comporte, même dans les cas graves, qu'un pronostic relativement bénin, puisqu'un traitement approprié ne tarde pas à dissiper ces accidents.

Dans le diabète, il en est tout autrement, l'augmentation de l'acétonurie est toujours un phénomène sérieux, un signe précurseur, le plus souvent, du coma diabétique, s'il n'intervient un traitement énergique. Et celui-ci ne parvient pas toujours à enrayer la marche de ces accidents terribles, qui présentent une grande analogie avec ceux que nous avons observés depuis l'intoxication acétonique expérimentale.

Dans cet ensemble d'intoxications qui constituent le coma diabétique, c'est l'acétone dont les manifestations sont les plus apparentes, bien qu'elles ne soient peut-être pas les plus redoutables. Son action avait tellement impressionné les cliniciens, qui, comme *Petters*, avaient signalé sa présence, qu'ils

n'hésitèrent pas à placer en elle la cause même du coma diabétique.

Les expériences de *Küssmaul* vinrent confirmer cette opinion, en démontrant la toxicité relative de l'acétone, toxicité qui, nous l'avons vu, ne semble peut-être pas aussi considérable qu'on l'a cru tout d'abord. Pour cet auteur, comme pour la plupart de ceux qui suivirent, pour *Lecorché*, *Bourneville*, *Teinturier*, *Penzolt*, *Balthazar Kien*, *Furster*, c'est l'acétone qui constituait la pathogénie du coma diabétique.

Les expériences de *Frericks*, absolument opposées à cette opinion, vinrent renverser cette théorie devenue classique. On sait que cet auteur n'ayant reconnu à l'acétone aucune toxicité, il était difficile de lui attribuer un rôle bien prépondérant dans le coma diabétique.

Cette manière de voir fut étayée par les observations d'*Albertoni*, de *Le Nobel*, de *Dreschfeld*, qui déclarent que le pouvoir toxique de l'acétone ne dépasse pas expérimentalement celui de l'acide éthylique. *De Gennes* et surtout *Romme*, alors que ces faits semblaient acquis et la toxicité de l'acétone absolument écartée, reprirent l'opinion de *Kusmaul*, et, par une série d'expériences montrèrent que le coma diabétique était intimement lié avec l'intoxication acétonémique et donnèrent à l'action toxique de l'acétone un rôle capital. Cependant devant les expériences de *Frericks* et ses résultats négatifs, de nombreux auteurs ont recherché si d'autres causes dans les urines des diabétiques ne pouvaient pas

engendrer de toutes pièces la diathèse toxique.

A la suite des expériences de *Walters* on incrimina l'hypéracidité du sérum sanguin, liée à cette ammoniémie qui est un phénomène très fréquent dans le diabète ; mais quand il s'agit de déterminer les causes mêmes de cette acidité, les opinions varient. Après avoir passé en revue les divers acides de l'économie, on attribua ce rôle à divers corps de composition voisine de l'acétone, que nous avons vu concourir à sa formation.

L'action de l'acide diacétique étudiée par *Rupstein*, *Gerhardt*, *Jaksch*, *Cérésoli*, ne fut guère concluante, car les recherches de *Prevost* et *Binet* ont bien démontré, après *Frerichs*, que la toxicité de ce corps n'est pas plus considérable que celle de l'acétone.

L'acide β oxybutyrique, dont la présence avait été pressentie par *Gæthgens*, a été isolé par *Minkowsky* et *Külz* presque en même temps, *Visliscenius* et *Markownicoff* l'obtinrent synthétiquement, et *Symonski* et *Tollens* parvinrent à l'extraire de l'urine.

Nous avons déjà vu par les expériences de *Minkowski* que la toxicité expérimentale de ce corps n'était pas supérieure à celle de l'acide diacétique ; et que son absorption dans le milieu sanguin ne se traduisait que par une augmentation de l'acide diacétique et de l'acétone. *Stermberg* a fait ingérer pendant cinq jours 5 grammes d'acide β oxybutyrique à une femme neurasthénique et à un diabétique n'a observé aucun phénomène spécial.

On voit donc que l'acide β oxybutyrique, pas plus

que l'acide diacétique ne semble doué d'une toxicité spéciale.

C'est donc à l'hypéradicité elle-même, sans s'en expliquer très nettement les origines, que les auteurs durent revenir pour expliquer la pathogénie du coma.

Les expériences de MM. *Roque*, *Devic* et *Hugounenq* montreront que la toxicité du sérum sanguin variait en raison même de son alcalinité ; et que, ramené à la normale, ce sérum devenait trois fois moins toxique. Mais même ainsi réduite, cette toxicité est encore très considérable ; elle équivalait à 12 cent. cubes par kilog de matière vivante ; c'est-à-dire celle que les recherches de MM. *Bouchard* et *Teissier* ont attribué au sérum urémique.

En diminuant l'acidité du sérum des comateux on ne détruit donc que d'une façon relative sa toxicité puisqu'il lui reste encore un pouvoir nocif suffisamment considérable pour que la marche des processus d'altérations ne soit pas interrompue.

Nous venons de voir, par cette revue rapide des principales théories mises en avant pour expliquer le coma diabétique, combien est complexe cette question ; comme, du reste, toutes celles qui sont liées à des phénomènes intimes de la vie intra-cellulaire. Il ne semble pas, en effet, que les réactions organiques en pathologie soient si simples qu'on puisse nettement isoler et attribuer à la toxicité d'un seul corps une action prépondérante ; mais, plutôt, qu'il y a tout un enchaînement de réaction dont la perturbation

entraîne des séries d'intoxications complexes surajoutées.

La toxicité de l'acétone, comme le pensait *Kusmaul* ou comme l'ont soutenu *de Gennes* et *Romme*, peut-elle réaliser, à elle seule, des accidents aussi graves que ceux que l'on observe dans le diabète?

Expérimentalement, nous avons vu quelles doses relativement considérables il nous a fallu employer pour amener l'intoxication chez des animaux d'un poids fort peu élevé. *Romme* avait été déjà frappé de ce fait; aussi déclarait-il que l'action toxique de l'acétone ne s'exagérerait qu'à la longue, après une longue période d'acétonurie.

Cliniquement, nous n'avons pas vu se confirmer cette idée et nous rapportons plus loin l'observation d'un diabétique mort dans le coma, et dans les urines duquel nous n'avons jamais pu décéler de trace d'acétone avant le jour où, à la suite d'un choc opératoire, il est entré d'emblée en plein coma. Le malade, à ce moment, n'a pas, du reste, présenté des doses excessives. Elles ont oscillé entre un et deux grammes et une polyurie abondante semblait attester l'intégrité relative du fonctionnement rénal.

Nous sommes loin, on le voit, des doses de 8 à 10 grammes que nous avons observées avec *Vergely* chez des enfants dans l'acétonurie dyspeptique, et que nous avons vu disparaître sans laisser d'altération appréciable.

Là, peut-être, chez les individus sains, comme chez les cobayes en expérience, l'intégrité de l'organisme explique sa résistance à l'intoxication acétonurique;

la nutrition n'ayant pas perdu la facilité de détruire ou d'éliminer l'acétone.

La toxicité de l'acétone chez l'homme sain par la voie digestive ne paraît pas très considérable, à moins d'être absorbée à très fortes doses; et *Drichfeld* en a absorbé jusqu'à 20 grammes sans présenter de graves effets toxiques. Peut-être y a-t-il, dans cette absorption, des phénomènes complexes de destruction de l'acétone dans le tube digestif, qui ne la laissent point entrer en nature dans l'organisme; car l'extrême solubilité de l'acétone ne nous semble pas rendre admissible son passage comme un corps étranger à travers le tube digestif.

Il y a peut être là un processus de destruction analogue à celui que proposait *Hirschfeld* pour expliquer l'origine de l'acétone par perte du pouvoir de neutralisation de l'organisme vis à vis de ce corps. Mais l'action de l'acétone, si elle est suffisante, chez certains diabétiques, pour amener certains symptômes que l'on observe dans le coma peut-elle entraîner à elle seule cette marche progressive et rapide de l'adynamie et cette intoxication toujours fatale de l'individu?

Les faits cliniques ne semblent pas nous le démontrer. On verra, plus loin, l'observation d'une diabétique, observation rapportée *in extenso*; la malade a présenté, à certains moments, des quantités d'acétone bien supérieures à celles que nous avons observé chez le malade qui est mort dans le coma. Des symptômes d'engourdissement, de la faiblesse, de la torpeur, une sensation d'anéantis-

ment. Voilà tout ce que la malade a montré d'anormal. Il n'en est point résulté des phénomènes graves, bien que les émonctoires soient loin d'être en bon état. Et notons bien qu'il ne s'agissait point là d'une acétonurie récente, mais bien d'une acétonurie qui durait depuis longtemps, et qui présentait des quantités considérables.

Nous avons recherché si, dans le diabète, se manifestait cette glycosurie que semble, de toute pièce, produire l'acétonurie d'après les expériences de *Rutchaubt*, que nos recherches expérimentales ont en partie confirmé.

Nous avons vu en effet que chez les animaux, après inhalation d'une certaine quantité d'acétone, deux jours après, apparaissait une glycosurie plus ou moins sensible. Cliniquement, il nous a semblé voir ce phénomène se reproduire, quoique d'une façon peut-être inconstante. Dans l'observation n° II, il est facile d'observer qu'à chaque augmentation de l'acétonurie, correspond, 24 ou 48 heures après, une élévation de la glycosurie, qui apparaît dès que baisse la quantité d'acétone. Dans le cas de coma que nous avons pu suivre, il y a nettement corrélation entre l'augmentation du sucre et l'acétonurie.

Il ne nous semble pas cependant, que ce soient des preuves suffisantes, et n'osons en conclure que cliniquement l'acétonurie est une cause d'augmentation de la glycosurie, car il n'y a peut-être là qu'une simple coïncidence.

Nous avons vu qu'en même temps que l'acétone, on décelait dans les urines des diabétiques, et surtout

dans celles des comateux, des corps de constitutions voisines, dont on a voulu faire les agents toxiques du coma.

En réalité, doués d'une médiocre toxicité, même à hautes doses, il ne sont qu'une manifestation du trouble qui existe dans les échanges intra-cellulaires et particulièrement dans la phase d'oxydation des albuminoïdes. Nous avons étudié, lorsque nous recherchions les origines de l'acétone, ce mécanisme qui semble complexe, de la formation de ces corps nouveaux. Nous avons vu que si l'acide diacétique passe dans les urines, c'est parce que le sérum sanguin ne possède plus l'alcalinité nécessaire pour permettre sa *saponification* et sa transformation complète en acétone et en acide carbonique.

Nous avons vu que cet acide diacétique n'était lui-même que le dérivé immédiat de l'acide β oxybutyrique.

L'acide β oxybutyrique peut être renfermé en quantités considérables dans les urines de certains diabétiques. *Noorden* en cite un cas où il atteignait 20 grammes par litre. D'autres fois, on ne peut déceler sa présence.

Nous venons de voir comment l'exagération des processus de formation de l'acétone se faisait aux dépens de l'alcalinité du sang, entraînant ainsi une extrême acidité du sérum sanguin. Cette hypéracidité du sérum sanguin et la quantité des bases neutralisées, entraînant avec elles une production d'ammoniaque qui, chez certains diabétiques, peut

devenir assez considérable pour atteindre 4 gr. et plus dans certains cas.

Il semble, en effet, qu'il y ait une certaine relation entre le taux de l'ammoniaque urinaire et l'imminence des accidents comateux, sans que cette substance semble avoir, du reste, d'action dans leur production. Chez un diabétique grave, chez qui notre maître, M. le *Dr Lannois* jugeait une intervention nécessaire dans un cas de mastoïde, il ne s'y est décidé qu'après que nos dosages eussent montré que l'ammoniemie n'atteignait que 0,75 et l'opération n'a point entraîné de suites défavorables.

Cette ammoniemie n'est donc que la conséquence de l'hyperacidité du sérum sanguin, ainsi que *Walter* l'a expérimentalement démontré, en rapportant que l'ingestion d'acide par un chien augmentait sa production.

Cette hyperacidité du sérum sanguin, de nombreux auteurs, nous l'avons vu, ont voulu en faire une cause primordiale du coma diabétique ; sans que l'acide producteur de cette acidité, soit l'acide diacétique ou l'acide β oxybutyrique, ait montré une plus grande toxicité. Et ce qui le démontre bien, c'est qu'en neutralisant, ainsi que l'a fait expérimentalement *M. Hugounenq*, ce sang des diabétiques, on abaisse sa toxicité de 20 grammes à 12 grammes par kilog. de matière vivante, mais sans pouvoir aller plus bas que ce chiffre, qui est encore assez considérable puisque, c'est la toxicité même du sang de l'urémique.

On comprend donc ainsi comment la médication alcaline n'a donné que des améliorations temporaires, abaissant la toxicité jusqu'à un certain point, mais ne pouvant parvenir à enrayer, d'une façon définitive, la marche des accidents toxiques.

Il semble donc qu'à tout ce processus d'intoxication intimement lié au phénomène de la formation chimique de l'acétone, se surajoute un élément nouveau, qui contribue à cette *hypertoxicité*.

Est-ce la lésion rénale, comme l'avait soutenu Romme qui, entravant l'élimination des produits acétoniques, amène ces phénomènes ?

Tous les auteurs qui se sont occupés de cette question ont pensé que dans la formation du coma diabétique il fallait faire une large place à la défaillance du rein.

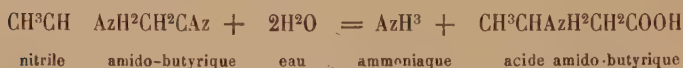
Dans le diabète, il est certain que cet organe a, dans la grande majorité des cas, subi des altérations épithéliales qui ne présentent pas un type identique. *Ebstein* comme *M. Lépine* ont observé des altérations par nécrose de coagulation ; *de Gennes* a trouvé de la dilatation et de la desquamation des tubuli contorti. *Collin*, lui, a observé une transformation de la substance corticale du rein.

Mais ces lésions, outre qu'elles ne sont nullement semblables, ne sont point toujours constantes et dans plusieurs cas les auteurs n'ont point trouvé d'indice de la lésion rénale.

Devons-nous en conclure qu'il ne puisse pas se faire un processus de rétention toxique ? Nullement. Nous avons vu que, malgré une élimination normale,

la toxicité du sérum sanguin devenait de plus en plus considérable, coïncidant avec la plus ou moins grande gravité des troubles qui atteignaient les réactions chimiques d'oxydation des substances albuminoïdes, c'est-à-dire celles qui servent à la formation de l'acétone.

Nous avons vu successivement apparaître des quantités anormales d'acétone, d'acide diacétique et d'acide β oxybutyrique, à doses plus ou moins notables. Il est probable qu'à mesure que les altérations du milieu biochimique deviennent plus considérables, les corps antérieurs de cette chaîne apparaissent, dont la toxicité vient sans doute se surajouter. Il nous a été malheureusement impossible de rechercher la toxicité de l'acide amido-butyrique d'où provient l'acide β oxybutyrique. Armand Gautier, dans ses leçons de chimie biologique, a donné une explication très claire du mécanisme même de production de ce corps par hydratation du nitrile amido-butyrique.



Ce nitrile amido-butyrique proviendrait d'un arrêt du processus d'oxydation des albuminoïdes, qui ne sont eux mêmes que des nitriles complexes, alors que le phénomène d'hydratation qui subsistent donnent la réaction que nous venons d'envisager.

L'action toxique de l'acéto-nitrile a été récemment étudiée par M. Ficquet dans une communication à l'Académie des sciences. Sa toxicité, la moins élevée de celle des nitriles expérimentés, ne semble pas

aussi considérable qu'on pourrait le présumer. Cet auteur a, en effet, injecté à des cobayes, d'un poids moyen de 600 gr., des doses considérables de ce produit en solution aqueuse à 1/5 sans amener la mort. Ainsi que le déclare lui-même M. Ficquet, il faut dépasser 1 gr. 50 pour amener une issue fatale par injection intra-péritonéale chez le cobaye ; en injection intra-veineuse chez le lapin mâle, les mêmes doses sont nécessaires.

On voit donc combien, dans le diabète, les phénomènes sont complexes et combien il est difficile jusqu'à présent d'envisager le coma comme le résultat d'une action toxique spéciale prépondérante.

Ce n'est probablement pas à l'action seule de l'acétone que doit se limiter la pathogénie du coma diabétique ; il y a là tout un ensemble d'intoxications, toute une série de corps et de phénomènes complexes résultant d'une oxydation de plus en plus déficiente des matières protéïques qui constituent l'acétonurie et qui apparaissent comme un signe funeste au milieu d'un organisme dont ils contribuent à aggraver la déchéance.

Chez le diabétique, en effet, le milieu bio-chimique a subi de profondes modifications, les intoxications se sont surajoutées, entraînant des altérations du système nerveux qui ont diminué l'activité des échanges et la toxicité de la vie intra-cellulaire. Les lésions épithéliales, la lésion rénale surtout, si fréquente dans le diabète et que l'acétonurie, d'après les recherches d'Albertoni et Pisenti, peut créer de toute pièce, contribue en diminuant l'élimination à augmenter peu à

peu l'accumulation de ces éléments toxiques.

Il est donc probable que, grâce à ces altérations profondes de l'organisme, l'action de l'acétone et de ses générateurs s'exagère d'une façon considérable, que leur toxicité, encore mal déterminées, en ce qui concerne les éléments les plus éloignés, se surajoutent en même temps que diminuent la facilité de leur élimination et la résistance du milieu.

L'acétonurie diabétique ne serait donc qu'un signe de la difficulté qu'éprouve à s'accomplir l'oxydation intracellulaire des matières protéïques, une manifestation de la déchéance de l'organisme à laquelle elle va puissamment contribuer, organisme qui, si il n'est pas rapidement modifié, va succomber victime de ces produits toxiques, dont il a été impuissant à entraver la production.

LA MARCHE DE L'ACÉTONURIE AU COURS
DU DIABÈTE

L'acétonurie n'est pas constante dans le diabète et les nombreux dosages journaliers que nous avons faits dans le laboratoire de notre maître, le professeur Lépine, ne nous l'ont montrée qu'à l'état de trace infinitésimale dans l'urine de plusieurs diabétiques, bien que ces malades aient été suivis durant un certain temps. Elle peut apparaître soit dès le début de la glycosurie, soit au cours même du diabète, et alors sa présence prend une signification clinique redoutable. Nous rapportons plus loin l'observation d'une diabétique dans les urines de laquelle nous n'avions jamais pu déceler des quantités appréciables d'acétone. A l'occasion d'une opération, une acétonurie considérable a apparu, engendrant d'emblée la forme toxique du coma avec tout son cortège d'accidents redoutables qui n'ont pas tardé à emporter la malade. D'autres fois, la quantité d'acétone ne me semble pas impliquer, malgré sa présence en quantité parfois considérable, un pronostic défavorable, ni avoir engendré des complications bien redoutables; l'action toxique se limitait à de la torpeur, de l'accablement, et quelques symptômes cérébraux. Puis elle

diminuait, pour recommencer un peu plus tard, semblant coïncider avec des phases de la dénutrition, plutôt qu'avec l'alimentation elle-même.

C'est le dosage de l'urine dont nous nous sommes servis pour nos études et assez souvent, nous en avons dosé les éléments principaux cherchant des relations entre ces diverses excréations.

Nous avons recherché si, cliniquement, les recherches expérimentales de Rutchautb et les nôtres recevaient une confirmation et si on pouvait observer une glycosurie acétonique surajoutée.

Chez un de nos malades, dans l'observation II, nous voyons des quantités considérables d'acétone, 1 gr.93, coïncider avec 21 gr.60 de sucre, puis 2 gr.66 deux jours après avec 21 gr.60 de sucre, ce qui n'est point une forte glycosurie, car, les jours suivants, alors que le taux de l'acétone descend à 0,84, à 0,48, le sucre donne 38 gr.40 et 50 gr.2 par litre pour osciller de nouveau de cette façon, suivant l'augmentation ou la diminution de l'un ou de l'autre de ces facteurs.

Nous pouvons faire la même remarque pour notre malade de l'observation IV, dont on retrouvera l'observation in extenso et l'on verra que, lorsque l'on se trouve en présence de fortes doses d'acétone, la glycosurie semble plutôt inférieure à celle des jours précédents. Le 12 janvier, par exemple, je trouve 33 gr. de sucre et 0,96 d'acétone, alors que le 2 janvier, j'avais trouvé 28 gr. de sucre et 1 gr.66 d'acétone, et que le 18 janvier, j'obtiens 17 gr. de sucre et 2 gr.17 d'acétone.

Dans le cas de coma diabétique qui fait l'objet de l'observation VIII, on verra que ce phénomène ne se reproduit pas; il semble que, au contraire, l'augmentation de la glycosurie vienne coïncider avec celle de l'acétonurie. Ce fait pourrait peut-être montrer que ce n'est que dans certaines conditions spéciales de dégénérescence organique, réalisée dans le coma diabétique, que l'acétonurie produit chez l'homme cette glycosurie que l'expérimentation nous a révélée d'une façon parfois inconstante chez les animaux.

On ne trouve point du tout de corrélation entre l'excrétion de l'urée et de l'acétone, elles ont l'air d'être absolument indépendantes, et ce n'est que dans quelques cas que des phénomènes de dénutrition ou des changements d'alimentation ont semblé montrer en elle un certain parallélisme.

Le dosage de l'acétone dans le sang peut donner de précieuses indications sur l'acétonémie elle-même dont l'acétonurie n'est en réalité que la résultante, nous n'avons pas eu l'occasion de l'effectuer.

Cliniquement, l'acétonurie dans le diabète comme l'urémie dans le mal de Bright, décèle sa présence par un certain nombre de symptômes qui lui sont particuliers. Nous avons déjà signalé l'odeur spéciale de l'haleine des acétonuriques et nous savons comment décèler dans leurs produits d'élimination la présence de l'acétone. Ce que nous voulons seulement indiquer ici, ce sont ces troubles spéciaux, ces phénomènes sournois qui peuvent passer aisément inaperçus et qui pour un esprit sérieux, signalent

immédiatement la présence de la toxémie. C'est cet état spécial que certains auteurs ont appelé la petite acétonurie et qui se manifeste par cette dyspnée spéciale qui s'accompagne de gêne et d'oppression, sans que l'examen des poumons puisse en donner l'explication. Le rythme atteint 30 ou 40 à la minute, les mouvements respiratoires sont égaux et la cause ne trouve généralement pas par l'auscultation d'explication suffisante.

On voit aussi souvent des troubles gastro-intestinaux que le glycosurique n'a pas ressenti auparavant; le malade présente de l'inappétence, du dégoût pour les aliments, sa langue est blanche et chargée, et il a souvent des vomissements bilieux et muqueux qui quelquefois sont incoercibles.

Il prend rarement comme dans quelques cas signalés par Bulh un aspect cholériforme, par là ils présentent à un haut degré cette diarrhée d'élimination que Lancereau appelait un travail providentiel.

En même temps où, sans avoir présenté ces phénomènes, le malade éprouve ces sensations de fatigue, de courbature, d'accablement excessif que signale tant de fois la malade qui fait l'objet de l'observation XIV, que j'ai rapportée in-extenso, et une accélération du cœur qui, le plus souvent, d'après M. le professeur Lépine est la manifestation la plus précoce de l'intoxication. Il y a là des phénomènes de dépression nerveuse qu'on ne rencontre guère que dans la neurasthénie à un degré aussi intense et que la connaissance de l'état spécial du malade peut seul faire signaler.

Mais quelquefois ces phénomènes s'accroissent et le malade prend un caractère spécial, une irritabilité excessive, des céphalées intenses, des étourdissements, des tintements d'oreille et même, dans certains cas intenses, jusqu'à des convulsions. Et ce ne sont point là les accidents graves, ce sont des phénomènes qui décèlent seulement une acétonurie latente, qui s'exagèrent progressivement pour conduire finalement, si on n'y prend pas garde, le malade au coma diabétique.

Celui-ci peut survenir, soit lentement, soit d'une façon brusque, avec tout un cortège d'accidents redoutables qui réalisent cet état spécial, que nous avons vu se produire expérimentalement chez les animaux par l'intoxication acétonique. Le coma enlève le malade en 36 à 48 h. Le malade est en état de somnolence complète, plongé dans un assoupissement profond dont rien ne semble pouvoir le tirer, la motilité, la sensibilité, l'intelligence semblent avoir disparu ; étendu dans le décubitus dorsal avec un visage pâle, ses paupières sont mi-closes. Les pupilles dilatées ne réagissent plus à la lumière, la bouche entrouverte laisse passer une respiration courte, saccadée, les membres, qui ne présentent aucun phénomène de paralysie, tombent inertes, la température baisse progressivement, les extrémités se refroidissent et le malade, au bout de 15 h. à 4 jours environ, s'éteint paisiblement.

Tel est, tel qu'il se présente cliniquement à nous, le coma diabétique aboutissant ultime de l'acétonurie. ce n'est point une terminaison rare du diabète, et M. Lépine dit qu'on peut les voir apparaître alors

même que la glycosurie n'est pas très élevée.

Les observations des différents malades que nous avons pu suivre, et le résultat des dosages que nous avons faits permettent de se rendre compte de tous ces phénomènes.

OBSERVATION I

Communiquée par M. Lépine.

D'un tempérament gouteux, le malade est âgé d'une soixantaine d'années. Depuis une vingtaine d'années, il présente des traces de sucre dans les urines survenues à l'occasion d'une émotion. En raison de sa goutte, il a été soumis à un régime dont la viande a été presque complètement exclue. Sous l'influence de cette alimentation, la glycosurie est devenue à peu près permanente tout en restant très modérée, quelques grammes seulement de sucre par litre. Ses urines, examinées au point de vue de la recherche de l'acétone donnèrent la réaction de Gerhardt qui existait peut-être antérieurement. Le malade qui était obèse avait maigri de plusieurs kilogs. Les féculents furent alors restreints et remplacés par des légumes verts. De plus, on a mis le malade à l'usage journalier du bicarbonate de soude. C'est peu après que j'ai commencé à faire régulièrement les dosages d'acétone; durant toute cette période, le poids est resté stationnaire à 77 kilogr.

Dates	Quantité par jour.	Densité	Réaction	Urée p. litre.	S. Acétone p. litre.	Ac. diacétique
29 mai . . .	2 1/2	10.30	acide	30 ^g	0 0.21	colorat. marquée
30 mai . . .	6.50 ^{cc}	10.30	»	32	0 0.24	»
31 mai . . .	3.	10.20	»	27	0 0.78	»
Jour.	2.450	10.30	»	28	0 0.24	»
2 juin . . .						
Nuit.		10.20		37	0 0.21	»
Jour.	3	10.20	l. ac.	30	0 0.19	peu marquée
10 juin . . .						
Nuit.		10.20		30	0 0.193	»
Jour.		10.30	acide	7.50	0 0.0024	»
26 juin . . .						
Nuit.	2	10.30		12.50	0 tr. t. faib	pas de color.

OBSERVATION II

B. Malade du service de M. le Dr Lépine, occupé le n° 42 de la salle Sainte-Elisabeth.

Le malade est âgé de 36 ans, sa profession est d'être gardien de la paix. Rien de particulier au point de vue héréditaire, élevé à la campagne jusqu'à son service militaire, il va au Tonkin et se signale dans plusieurs combats. Ramené en France il a de l'anémie des pays chauds, il ne semble pas avoir eu ni diarrhée ni fièvre et en a été guéri au bout de 2 mois. A 30 ans, le malade a eu quelques atteintes de rhumatisme articulaire aigu contractées après des courses à la pluie. Guérit un mois après, il n'a rien au cœur, ni éthylysme ni syphilis.

Depuis son retour des colonies le malade assure avoir été très altéré et ses urines étaient devenues claires et mousseuses. Plus récemment sa soif devint encore plus vive, son appétit restait stationnaire et il remarquait qu'il maigrissait. Depuis le mois de juin il a perdu 12 kilog. Le malade a pris il y a quinze jours de la grippe de l'anorexie, une grande faiblesse lui empêchant tout travail. Un médecin qu'il alla consulter examina ses urines, fit le diagnostic de diabète et l'envoya à l'hôpital.

Le malade, de complexion robuste, est tourmenté d'une soif intense, il a peu d'appétit, digère bien, tousse un peu la nuit, ne présente pas de céphalée, les réflexes rotuliens sont abolis, il n'a pas d'augmentation du volume du foie. Rien au poumon à l'auscultation. Crachats purulents jaunâtres, pouls rapide 140.

Voici la série des dosages que j'ai pratiqués depuis le début du traitement.

Dates	Quantités	Densité	Urée	Sucre	Acétone	Ac. diac.	Observations.
12 février	5 ^l	10.30	6g 25	45g 45	0g 70	color.int.	le malade dont le
13 février	6	»	7.50	45.40	0.91	»	poids est 71 ^k
14 février	6	»	7.50	38.40	0.96	»	est au bicarb.
15 f. r. 1 h.			6.26	45.45	0.48	»	de soude 25g.
15 f. t. laj.	6.500	»	6.25	41.60	0.81	»	dans son vin.
16 février	6	»	7.50	21.60	1.93	»	Poids d. malade
17 février	6.500	»	6.25	35.10	1.08	»	73 kilog 500.
19 février	6.500	»	5	22.70	2.66	»	
20 février	5	»	4.37	38.40	0.84	»	
21 février	5.500	»	3.75	50.2	0.48	»	
22 février	6	»	5	41.6	1.08	»	Symptômes pul-
23 février	5.500	»	3.75	45	0.96	»	monaires, dose
24 février	5.500	»	3.50	37.50	0.72	»	d. bicarb. des.
26 février	6	»	2.50	29.40	0.48	»	réd. à 9g.
27 février	7.500	»	2.75	31.20	0.12	»	
28 février	6	»	3.10	37.50	0.24	»	14 gr. de bicarb.
1 ^{er} mars	4	»	3.15	29.40	0.24	»	de soude outre
2 mars	5.500	»	5	30.20	0.62	»	le bicarbonate
5 mars	5.500	»	4.25	50	0.24	»	des. qu'il prend
6 mars	6.600	»	5	38.40	0.24	»	dans le lait.
7 mars	5	»	5	41.60	0.12	»	
8 mars	5.500	»	5	33.30	0.32	»	
9 mars	5	»	0	39.40	0.12	»	
10 mars	5 ^l 500	10.30	6g 75	35g 700	traces inf.	rien	
11 mars	5		9.75	33.20	0.24	c. p. int.	
13 mars	5.600		6.25	31.40	tr. inf.	»	
17 mars	5.500		6.87	45.45	»	»	
19 mars	5.500		4.75	41.60	»	»	
20 mars	5.200		7.50	45.40	»	»	
21 mars					»	»	
22 mars					»	»	
21 mars					»	»	

OBSERVATION III

Communiquée par M. LÉPINE.

Le malade est âgé de 47 ans. Obésité dès l'âge de 30 ans, notablement augmentée à 40 ans. Le malade a été pris il y a six ans la nuit de soif vive et le diabète à cette époque a été reconnu, il y avait 5 litres d'urine et 50 gr. de sucre par litre.

Cette affection a été négligée et le malade a continué; le cours de son diabète marqué par un amaigrissement progressif.

Depuis le mois de mars quelques points gangreneux sont apparus sur les orteils avec une induration diffuse et douloureuse du pied. On administre au malade de l'antipyrine et la quantité de sucre est de 60 gr. par litre, pour une quantité de 2 litres à 2 litres $1/2$.

M. Lépine voit le malade à ce moment; il prescrit un régime plus rigoureux et le sucre tombe à 49 gr. par litre, mais la gangrène a progressé. Le sucre baisse les jours suivants sous l'influence du traitement opium, permanganate de potasse et l'acétone que j'ai soigneusement recherchée ne m'est pas apparue, jusqu'au moment où l'amputation fut reconnue nécessaire à cause des progrès de la gangrène sèche.

L'amputation fut faite le 16 mai, et à ce moment le malade avait moins de 20 gr. de sucre par jour.

Deux jours après l'amputation, le malade a été pris d'un peu de fièvre, d'une soif vive avec polyurie, glycosurie abondante et acétonurie progressive. Il y a de l'inappétence, une dénutrition considérable, un amaigrissement énorme, puis de la sonorité exagérée du poumon. La dyspnée apparaît avec de grands mouvements respiratoires un peu soulagés par les inhalations d'oxygène, l'acétonurie est intense. Malgré de fortes doses de bi-carbonate de soude données par la bouche l'urine reste acide, puis suivent le coma et la mort.

Le tableau de l'analyse de l'urine dès l'apparition de l'acé-

tonurie montre bien le mécanisme des variations de la quantité d'acétone.

Dates	Quantité d'urine	Densité	Réaction	Urée	Sucre par litre	Acétone	Acid. diacétique	Observations
18 mai	4 litres	1,030	acide	5 gr.	42 gr.	0, 95	color.	l'ac. β oxybut.
19 mai	31.500	1,030	acide	4,50	45 gr.	1, 20	rouge	recherche av.
20 mai	4 litres	1.040	t.f.ac.	3,75	16, 60	0, 72	touj.	lesur.d.dern.
21 mai	4 litres	1,030	acide	5 gr.	62, 20	1, 25	très	j.n'enaf.retr.
22 mai	4 litres	1,030	acide	6,25	20, 50	0, 72	foncée	que des traces.

OBSERVATION IV

Communiquée par M. le Professeur LÉPINE.

Demeurant assez loin de Lyon, la malade, âgée de 67 ans, est une dame assez obèse; de tempérament arthritique, sujette au rhumatisme articulaire et ayant vu apparaître sans cause appréciable son diabète qui a été en s'accroissant. Est-ce un diabète pancréatique, cela est fort probable. Rien de particulier à l'examen, l'état général a toujours été satisfaisant et l'examen des viscères ne présente aucune tare.

Le traitement débute au mois de septembre. Les urines de la malade donnent, à l'analyse, 56 gr. de sucre par litre; le 24 septembre, la malade prend 2 cuill. à soupe de permanganate de potasse à 5 % et le sucre, les jours suivants, ne semble pas indiquer de diminution.

Les répugnances de la malade à absorber ce médicament font diminuer la dose qui est laissée seulement à 1 cuillerée à bouche; le régime est rendu plus sévère, les fruits sont supprimés et, comme

19 septembre. — Quantité d'urine de 24 h., 2 l. 600. Sucre par litre, 36.
20 septembre. — Quantité, 2 l. 750. Sucre, p. l. 40.
24 septembre. — Quantité, 2 l. 920. Sucre, p. l. 31 gr. 9
28 septembre. — Quantité, 2 l. 500. Sucre, p. l. 50.
5 octobre. — Quantité,

féculent, la malade ne prend qu'une ou deux pommes de terre en guise de pain à son repas de midi composé d'œufs et de légumes verts.

La malade accuse le permanganate de lui causer une vive irritation dans la bouche et le pharynx en même temps qu'une sécheresse très pénible de la gorge et du larynx. La langue, en outre, est le siège d'une desquamation assez intense, la faiblesse de la dose de permanganate, portée à 1 cuillerée à café seulement, ne fait pas diminuer sensiblement ces phénomènes douloureux.

Le 15 octobre, le permanganate est remplacé par le bioxyde de manganèse, 4 cachets de 0,50 par jour. Le 18 octobre, les dosages des urines me sont confiées par M. Lépine, et je constate, dans ces urines, la réaction de Gerhardt très intense et une quantité notable d'acétone.

Le poids de la malade est de 85 kilogs, l'état général est bon, les jours qui suivent la fatigue et l'accablement sont moins pénibles, la sensation de brûlure de la bouche et du pharynx a disparu avec la suppression du permanganate.

Les douleurs d'estomac, la constipation causées par le bioxyde de manganèse allant en s'accroissant celui-ci est suspendu le 27 octobre.

2 l. 977. Sucre, 47.
7 octobre. — Quantité,
2 l. 450 Sucre, p. l.
32 gr. Acide diac.
rien p. pechl. de fer.

13 octobre. — Quantité,
3 l. 100. Sucre, p. l.
36 gr. Pas de réact.
par perch. de fer.

18 octobre. — Urée,
10 gr. Sucre, 22.70.
Albumine, 0. Acé-
tone (Martz) 0.72.
A. diac. (Gerhardt).
Col. intense.

19 octobre. — Urée,
11 gr. 25. Sucre,
29 10. Ac., 1 gr. 25.
Acide diact. Col.
intense.

27 octobre. — Sucre,
31 gr. Ac., 1 gr. 45.

L'analyse de l'urine est faite, ce jour-là, et montre une quantité assez considérable d'acétone ; forcé de quitter Lyon, j'ai dû cesser les dosages d'acétone momentanément. Le vin urané remplace le bioxyde, a dose de deux petits verres avant le repas. La malade a toujours de l'inappétence et du dégoût des aliments, l'état général est relativement bon, un peu d'accablement seulement. Le vin urané a semblé procurer quelque amélioration, la malade semble moins accablée, la sécheresse de la bouche, la soif assez vive qu'elle ressentait a disparu ainsi que les brûlures d'estomac. Le dégoût des aliments est moins grand.

Le 12 novembre, la malade voit revenir ses malaises, la soif réapparaît ainsi que l'accablement. Mise au citrate de soude continué un certain temps, la soif s'est calmée, la sécheresse de la bouche a disparu, l'appétit a augmenté, les jambes, cedématisées par d'anciennes phlébites se sont dégonflées un peu, l'état général est excellent, pas d'effet purgatif. Je recommence mes analyses et je vois que l'acétonurie reste stationnaire.

L'état général est bon, mais l'accablement est intense et la faiblesse très marquée, l'acétone est en notable augmentation.

Acide diacet. Col.
rouge intense.

5 novembre. — Quant.
1 l. 1290. Sucre,
p. l. 27 gr.

7 novembre. — Quant.,
1 l. 920. Sucre, p. l.
21 gr. Acide diac.
Col. très nette.

11 novembre. — Urine
de 24 h. 1 l. 800.
Sucre, p. l. 18 gr.

13 novembre. — Quan-
tité, 1 l. 900. Sucre,
25 gr. 4.

14 novembre. — Quan-
tité, 2 l. 115. Sucre,
p. l. 56.9. Acide
diac. C. pl. intense.

19 novembre. — Quan-
tité, 2 gr. 0,50. S.,
25 gr. 6.

30 novembre. — Quan-
tité, 1 l. 400. Urée,
17 gr. 50. Sucre,
25 gr. Acét. 1 g. 21.
Acide diacet. Col
très intense.

Le vin urané est pris sans que le malade cesse le citrate de soude à la dose de 15 à 20 gr. par 24 heures, Mais, comme la quantité d'acétone est en augmentation considérable, le traitement est modifié et la malade prend 15 gouttes de liqueur de Fowler prise en 4 fois dans la journée, et 4 gr. de bicarbonate de soude, la malade n'en pouvant prendre davantage; la soif a été un peu plus vive et l'appétit moins bon, le pouls est précipité, un peu de palpitations, la quantité d'urine a varié dans tout le mois entre 1 l. 850 et 1 l. 300. Le poids de la malade, le 9 janvier, est de 79 k. 500 alors que la même balance avait donné 85 kil. au commencement de novembre, l'appétit a diminué notablement, et cet état de dénutrition pouvait expliquer en partie cet acétonurie, pas de céphalalgie et beaucoup de faiblesse; la liqueur de Fowler est bien supportée. Le bicarbonate est pris avec difficulté. Une pesée, faite quinze jours après, indique une diminution de poids de 2 kilog., les forces sont affaiblies; sommeil très fugace.

Un mieux semble se produire; la malade est autorisée à manger un peu de pain, l'appétit semble amélioré, la figure est meilleure, l'abattement est moins grand, il y a un léger retour des forces, mais tout cela

3 décembre. — Densité, 1020. Urée, 17 g. 50. Sucre, 22 gr. 20. Albumine, 0 g. Acétone, 1 gr. 93. Ac. diac., col. rouge intense.

7 décembre. — Urée, 18 g. Sucre, 28 g. 10. Acétone, 0 gr. 65. Acide diacét., col très intense.

14 décembre. — Urée, 17 gr. 50. Sucre, 40 gr. 10. Acétone, 1 gr. 93. Acide diac. col très intense.

2 janvier. — Urée, 10 g. Sucre, 28 gr. Acétone, 1 gr. 66. Ac. diac., col tr. intense.

12 janvier. — Urée, 20 g. Sucre, 33 gr. Acétone, 0 gr. 96.

18 janvier — Urée, 12 gr. 50, Sucre, 17 gr. Acét. 2 g. 17. Acide diacét. très foncé.

29 janvier. — Urée 3.62. Sucre, 50. Acétone, Acide diacét., col nette foncé.

n'est que passager ; le bicarbonate a été cessé, le dégoût pour les aliments recommence, les digestions sont pénibles malgré l'ingestive de cachets de benzo-naphtol. La quantité d'urine augmente et atteint le chiffre de 4 lit. 150. Le 10 février, la malade essaye de la levurine avec, du reste, assez de dégoût et quelques troubles intestinaux, mais l'effet nauséux que ce médicament lui produit ne permet pas d'en continuer l'emploi. La malade reste, jusqu'au 22 mars, sans médication, sans que son état présente de notables changements, l'insomnie s'est accentuée, les forces ont baissé et l'amaigrissement semble s'être accentué. La soif est vive non très exagérée, la réaction de Gerhard est toujours aussi intense. L'administration du cacodylate de soude, commencée à cette époque, ne semble donner ni troubles ni améliorations.

Mort quelques semaines plus tard.

12 février. — Quantité, 2 l. 400. Urée, 8.75. Sucre. 50.33. Acétone, 1 gr. 69.

15 février. — Quantité, 3 l. 400. Sucre, 43 gr. Acide diac. très abondant.

14 mars. — Urée, 10. Sucre, 55 gr. 50. Acétone, 1 gr. 57. Acide diacét., col très intense.

TRAITEMENT DE L'ACÉTONURIE

La question du traitement de l'acétonurie ne semble guère se poser que dans deux cas où son action semble prédominante : dans l'acétonurie dyspeptique et dans le coma diabétique. Dans les autres états pathologiques, elle n'apparaît que comme un élément insignifiant dont la toxicité est trop peu considérable pour que l'on cherche à exercer contre elle une action quelconque. DANS L'ACÉTONURIE DYSPEPTIQUE, nous avons vu combien semblaient alarmants les accidents acétoniques, et combien étaient considérables les doses d'acétone et d'acide β oxybutyrique décelées dans les urines sans que celles-ci semblent résister à un traitement évacuateur. M. Vergely a admirablement formulé ce traitement que nous allons résumer ici. Nous avons vu que le lait, les œufs, les viandes légères augmentaient les troubles ainsi que la diète absolue; on donnera donc de petits potages au tapioca avec un peu de pain, des biscuits, plus ou moins sucrés. Comme boisson, de l'eau alcaline ou de l'eau pure mélangée de bicarbonate de soude ou d'eau de Vichy ou de Vals.

Les évacuants, la magnésie et la rhubarbe sont indiqués; le citrate de magnésie et le phosphate de

soude donnent de bons résultats chez les petits enfants et lorsqu'ils sont plus âgés, on peut prescrire le sulfate de soude et de magnésie.

On peut, également, donner le calomel à petites doses 5, 10, 15 centigrammes par jour, plusieurs jours de suite en cas d'infections intestinales répétées. S'il y a des nausées, employer l'ipéca pour amener l'évacuation. Faire prendre, en outre, une potion à l'hyposulfite de soude à la dose de 20 à 30 centigrammes suivant l'âge, additionnée de 10 gr. de fleurs d'oranger dans 100 grammes d'eau glycinée. En cas de récurrence, on pourra employer les alcalins, le citrate de soude de préférence. Ce traitement suffit, en général, à faire disparaître les accidents qui ne semblent pas laisser après eux de sensible altération.

L'ACÉTONURIE DIABÉTIQUE est d'une toute autre gravité et. pour tous les auteurs qui se sont occupés de cette question, il semble bien que le coma, une fois établi, une issue fatale fût certainement à prévoir. Avant toute chose, le médecin doit donc s'appliquer à faire de la médecine prophylactique. Prévenir le coma, en évitant au malade acétonurique tout élément de fatigue ou de surmenage, lui faire éviter les voyages, les températures extrêmes, les émotions, telles sont les premières indications. Les émonctoires doivent être l'objet d'une surveillance continuelle, les voies digestives et rénales doivent être de temps en temps maintenues en bon état de fonctionnement à l'aide de quelques purgatifs ou de diurétiques répétés. On aura également soin de recommander au malade un régime approprié où les

matières hydrocarbonées alterneront également avec les matières azotées, car nous avons vu que plusieurs auteurs ont montré que le régime carné absolu était une cause prédisposante au coma.

L'opium a été ordonné, mais, d'après Taylor, ses effets seraient plutôt funestes. La strychnine à faible dose, en relevant l'énergie des cellules nerveuses, semble donner de meilleurs résultats.

Contre *le coma diabétique* lui-même, les premiers auteurs qui se sont occupés de cette question se trouvaient à peu près désarmés. Il se contentaient de faire de la médecine symptomatique, ils luttèrent contre la dyspnée au moyen de l'oxygène et des révulsifs ordinaires, frictions, ventouses sèches, etc.

Les injections d'éther, de caféine, ou l'acétate d'ammoniaque à doses élevées peuvent être employées pour combattre l'adynamie, mais sans que tout ce traitement semble parvenir à enrayer la marche des accidents.

Les diverses théories qui se succédèrent sur la pathogénie du coma diabétique firent éclore une série de traitements auxquels on ne semble plus guère s'adresser aujourd'hui. L'hypothèse d'un ferment, d'un microbe, producteur du coma, fit employer les divers antiseptiques mais sans aucun résultat. La transfusion du sang, pratiquée par Lécorché, puis par Kusmaul, ne donna que des résultats négatifs et aucun des malades ainsi traités ne donna de guérison.

Nous allons étudier les deux méthodes qui, seules, ont semblé avoir une action manifeste dans la marche des accidents comateux : je veux parler du traitement

par les alcalins et les injections de sérum physiologique.

Cette méthode de traitement par les alcalins, basée sur la théorie de l'hyperacidité du sérum sanguin du comateux, fut indiquée, pour la première fois, par Stadelmann, qui déclara qu'il y aurait avantage à neutraliser l'acidité du sang chez l'acétonurique par les alcalins à hautes doses.

M. Lépine a suivi cette méthode, ainsi que Wolpe, Sahli, etc. Le choix des alcalins, limité tout d'abord, au bicarbonate de soude, fut étendu ensuite aux divers sels, aux carbonates, aux salicylates, aux tartrates de soude. Il semble que l'ingestion de ces substances augmente l'acétonurie, diminuant ainsi l'acétonémie. Nous avons vu, par l'étude des phénomènes de production de l'acétone, comment pouvait, cliniquement, se réaliser ce phénomène.

Mais l'ingestion de fortes quantités d'alcalin par la voie buccale, même en employant la sonde œsophagienne, n'est guère facile et cause au malade une répugnance invincible ; du reste, avec des doses de 60 à 80 gr., à l'intolérance gastrique vient encore se joindre l'intolérance intestinale, et une forte diarrhée vient encore interrompre l'absorption du médicament.

La citrate de soude a donné à M. Lépine de meilleurs résultats et, ainsi que nous le voyons dans l'observation rapportée *in extenso*, se tolère assez facilement.

Quand le coma n'est point établi, cette médication alcaline semble avoir une action assez rapide, en

diminuant les malaises causés par la toxicité acétonique.

Stadelmann, reprenant l'indication d'Herman et *Iænischen*, de Moscou, qui, en 1830, avaient essayé des injections d'eau acidulée contre le choléra, émit l'idée que l'on pourrait introduire le bicarbonate de soude en solution légère par la voie veineuse.

Wolpe, puis M. le Dr Lépine, l'année suivante, mirent en pratique cette idée, mais sans que le succès ait semblé répondre à leurs efforts. MM. Rocque, Devic et Hugounenq, dans un cas semblable, essayèrent de diminuer la toxicité du sérum lui-même, avant l'injection, par une saignée, sans obtenir de meilleurs résultats.

Dans les quatre cas rapportés par M. Lépine, un seul malade a semblé amélioré, qui n'était qu'en imminence de coma. Les auteurs anglais, Taylors, Hilton, Fagge Dickinson, Chadbourne, etc., essayèrent de nombreuses combinaisons des composés sodiques et potassiques, ensemble ou séparément, sans être plus heureux.

Quant aux injections alcalines dans le tissu cellulaires elles semblent difficilement supportées, étant très douloureuses, et M. Lépine signale un cas où des points de gangrène ne tardèrent pas à apparaître aux endroits injectés.

Il ne semble pas, en étudiant les divers cas de malades traités lorsque le coma diabétique était établi, que la médication alcaline puisse parvenir à enrayer les accidents. Nous avons vu, en effet, dans nos recherches sur le rôle de l'acétonurie dans le

coma, comment la neutralisation complète du sang laisse encore à celui-ci une toxicité égale à celle de l'urémique et bien suffisante pour expliquer la persistance de la marche des accidents.

Les solutions alcalines en injections dans les tissus intra-cellulaires sont fort mal supportées, car outre que l'opération est fort douloureuse, M. Lépine signale l'apparition le lendemain, de menaces de phlegmons, et quelquefois aussi des points de gangrène.

Il est donc préférable à tous égards de faire une infusion intra-veineuse, bien que cette opération fut un peu plus délicate ; c'est là la méthode employée par M. le docteur Lépine, dans un cas de guérison survenue après injections de deux litres d'une solution renfermant par litre 1 gr. de Na Cl et 10 gr. de CO^3Na .

L'addition des alcalins est-elle indispensable ? M. Burgez, dans sa thèse, à la suite d'une observation prise dans le service de M. le docteur Chappet, par MM. Roger et Balvay, où un cas de guérison a été obtenu à la suite d'une injection de deux litres d'eau salée appelée communément sérum physiologique ne croit pas à la nécessité de l'addition d'alcalins.

Il est certain qu'augmenter la diurèse dans le coma diabétique est une des principales indications, quel que soit l'état du rein car ce dont il s'agit avant tout c'est de diminuer la toxicité du milieu biochimique.

Nous avons vu qu'au cours du traitement du diabète les alcalins semblaient donner de bons résultats

en diminuant l'acétonémie et que, dans le coma diabétique, si leur action ne donnait pas de guérison durable, elle semblait néanmoins apporter une certaine amélioration, souvent fort utile, au malade.

Il ne semble pas qu'il faille négliger cette action dans le traitement du coma et que toutes les fois où on voudra faire des injections intra-veineuses il est indiqué d'adjoindre au sérum la médication alcaline.

Lorsqu'on est obligé de simplifier le manuel opératoire et que l'on veut se contenter d'injections dans le tissu cellulaire sous-cutané, l'injection d'eau salée est bien préférable, moins douloureuse elle n'expose pas à accidents inflammatoires consécutifs.

Mais, avant tout, chez le comateux il faut se hâter d'intervenir dès les premiers symptômes, au moindre malaise, à la moindre accélération du pouls, dès qu'apparaissent les signes de dyspnée il faut se hâter d'accélérer l'élimination du milieu toxique. Tous les cas de succès obtenus dans les cas d'acétonurie que sont ceux où l'on est intervenu dès le début; l'essentiel, comme nous l'a montré M. Lépine, c'est d'agir avant que le coma soit établi, avant que les cellules nerveuses de l'encéphale qui sont d'une extrême fragilité, n'aient éprouvé au contact du poison une atteinte irréparable.

CONCLUSIONS

L'acétonurie est une excrétion normale de l'organisme, résultat d'une combustion incomplète des matières protéiques, d'où provient l'acétone et une série de corps de constitution chimique voisine qui concourent successivement à sa formation.

Cette excrétion, qui ne se retrouve, qu'en quantité infinitésimale chez l'individu en bonne santé, s'exagère dans les états pathologiques pour acquérir, dans certains cas, comme dans le coma dyspeptique ou dans le diabète, une importance considérable.

La toxicité de l'acétone et de ses générateurs immédiats semble n'agir d'une façon bien nette et n'entraîner des accidents redoutables qu'à des doses assez considérables.

Lorsque l'organisme est sain et les émonctoires en bon état, comme dans le coma dyspeptique, cette intoxication complexe ne semble pas laisser après elle, malgré l'intensité des phénomènes cliniques, de profondes altérations, et un traitement approprié

dissipe aisément ces manifestations toxiques en surprimant la cause elle-même.

Dans le diabète, le problème est plus complexe, car la toxicité de l'acétone n'entre que pour une bien faible part dans la marche du coma, et c'est vraisemblablement aux générateurs éloignés de l'acétone qu'il faut attribuer ces accidents.

Vu :

Le président de la Thèse,
LÉPINE.

Vu :

Le Doyen,
LORTET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 26 octobre 1900.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

GABRIEL COMPAYRÉ.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ALBERTONI. — *Archives Italiennes de Biologie*, 1884.
- ALBERTONI et PIZZENTI. — Azzione del acetone et del acido acetico sun Reni.
- ANDRÉ et BAYLAC. — Acétonurie expérimentale. *Midi Médical*.
- ARGENSON. — *Bull. de la Société chimique*, septembre, 1896.
Thèse de doctorat 1898, Paris.
- AZEMAR. — Thèse, 1897, Montpellier.
- BAJINSKI. — Dubois-Reymonds, *Archiv.* 1887.
- BOESI. — *Revue de clinique et thérapeutique Italienne*, 1892.
- BOUCHARD et TEISSIER. — Path. interne.
- BOURNEVILLE et TEINTURIER. — *Progrès Médical*, 1875.
- BECKER. — *Arch. de Path. anat.*, CX. Ueber acetonurie nach der Narkose.
- BECHAMP. — Des fermentations alcooliques et acétiques spontanées du foie.
- BERTI. — Un cas mortel d'acétonurie chez une diabétique.
- BEINSTEIN. — Chimie organique, 1900.
- BURGEZ (A). — Traitement du coma diabét. par sérum physio.
Thèse de Lyon, 1899.
- BRISAUD. — Le coma diabétique (*Progrès Médical*), 1881.
- BROUSSE. — Du coma diabét. (*Gaz. hebd. de Montpellier*), 1888.

- CONTEJEAN. — *Annales de Gynécologie*, 1899.
- CASSOUTE. — Acétonurie et coma diabét (*Gazette des Hôpitaux*, 1896).
- CHAUTARD. — Recherche de l'acétone dans les urines, 1886.
- COTTON (S). — *Bull de la Soc. chimique*, 1898.
- CORNILLON et MALLAT. — *Progrès Médical*, 1883 et 1886.
- CHADBOURNE. — *Boston medic and surgical Journal*, 1890.
- DEYOTO. — *Revista gen Ital. de clin. medical*, n° 14. p. 330.
- DRESCHFELD. — *Britisch medic. Journal*, 1880.
- DICKINSON. — *Clin.Soc. London*, 1890.
- EBSTEIN. — *Deutch. arch. fur Klinik. med.*, 1881.
- ENGEL. — *Zeitsch. f. Klin. Med.*, 1892.
- E. FICQUET. — Propr. physiologiques des nitriles (Acad. des Sciences, 1900).
- FITCHNER. — *Deutches Archiv.*, 1889.
- FRERICHS. — *Zeitch. fur. Klin. Med.*, 1883 et Traité du diabète.
- FORSTER. — Diabetic Coma. Acetonuria. *The brit. Med. Journal*, 1875.
- GENNES (de). — Th. de Paris, 1884.
- HALLERVORDEN. — *Arch. f. experiment Path.*, 1880.
- HUGOUNENQ. — *Revue de Médecine*, 1887.
- HIRSCHFELD. — *Zeitschrift für Klin. Medic.* Bd XXXI.
- JACCOUD. — Traité de path. interne. Leçons de la Pitié, 1886-87.
- JAKSCH (von). — Ueber pathol. Acetonurie. *Zeitsch. f. Klin.*, 1882. *Zeitsch. f. physico. Chimie*, 1882. Traité de l'acétonurie et de la diacéturie. Berlin 1885.
- JUFFINGER. — Eine Fall von auto-intoxication mit Aceton. *Wien. Klin. Woschen.*, 1889.
- KIEN. — Coma diab. sans acétone. *Gaz. med. de Strasbourg*, 1889.
- KIRSTEIN. — Coma diab. (*Deutch med. Woch.*, 1890.
- KOHOS. — Coma diab., *Tribune méd.*, 1896.
- KNAPP. — Acétonurie dans la grossesse, 1899.

- KUSSMAUL. — Zur Lehre Von Diabetes mellitus. *Arch. f. clin. med.*, 1874.,
- LECORCHÉ. — Traité du diabète sucré chez la femme, 1874.
- LEGAL. — *Breslau Arz. Zeitch.*, 1883.
- LÉPINE. — Sur la pathogénie du coma diabétique. *Revue de Médecine*, 1887.
- LÉPINE. — *Semaine Médicale*, p. 73, 1887.
- *Lyon Médical*, n° 15, 1897.
- Le diabète et son traitement, 1899.
- LINDSAY. — Coma diabétique (*The Dublin Journal of. Med.* 1883)
- LEJARS. — *Presse Médic.*, 1897.
- LYON. — Le coma diab. (*Gaz. des Hôp.*, 1889).
- MARBOUX. — Etude sur le coma diabét. *Rev. de Méd.*, 1889.
- MALERBA. — *Arch. ital. de Biologie*, t. 13.
- MARKONIWKOW, — *Ber. der Deut. ch. Gesellt*, t. 8 et 10.
- MARTZ. — Dosage volumétrique de l'acétone urinaire. *Union phar.*, 1896. — *Manuel de Chimie biolog.*, 1899.
- MINSKOWSKI. — *Arch. f. experiment. Path.*, 1884.
- MERCIER et MENUT. — *Soc. d'obst. de Paris*, 1898.
- NAUNYN. — *Der Diabetes mellitus*, 1898.
- NOTHNAGEL. — *Spec. Path. and Ther.* 1898.
- PENZOLDT. — Beitr. zur Lehre von Acetonurie. *Deutsch. arch. f. klin., med.*, 1889.
- PETTERS. — *Prager Viertel Jahrschrift*, 1857.
- PRÉVOST et BINET. — *Revue méd. de la Suisse Romande*.
- QUINKE. — *Klin, Wochens.*, Berlin 1881.
- ROQUE, DEVIC et HUGOUNENQ. — *Revue de Médecine*, 1892.
- ROMME. — *Th. de Paris*, 1888.
- ROSENFELD. — *Deutch. med. Wochen.*, 1885.
- RUTCHAUBT. — De la glycosurie d'origine acétonurique, 1900.
- STADELMANN. — *Deutch. medic. Wochen*, 1890. — *Arch. f. exp. path.*, 1883.
- STRACHE. — *Monats f. chemie*, t. 13.
- SCHWARTZ. — *Arch. f. Path. aud Phys. exp.*, 1897.

- TAPPEINER. — Uber die Gift Eigensch. des Aceton. *Deutsch Arch. f. Klin. med.*
- VICCARELLI. — *Prag. Med. Wochen.*, 1893.
- VIGNON. — *Bul. de soc. chimique*, 1890.
- WALTER. — *Arch. f. experim. Path.*, 1883.
- WOLPE (von), NAUNYN et MINKOWSKI. — Unterbuch ueber der Oxybutters des Diabetes. *Arch. f. experiment. Path.*, t. 21, p. 138.
- VERGELY. — *Archives cliniques de Bordeaux*, 1897.
- WALDVOGEL. — *Cent. f. innere Medecine*, 1898.

